UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 221

Sur quelques cas d'intolérance à l'Isoniazide

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 31 Juillet 1953

PAR

Roland, Henri, Edouard BOURCART

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Diplômé de Médecine Tropicale

Diplômé de Médecine et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né le 27 Février 1928 à RIEUX (Oise)

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ..... Président

CREYX, Professeur. ..... } Juges

PIECHAUD, Professeur ..... }

SARIC, Professeur ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

6, rue Sainte-Eugénie, 6

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 221

Sur quelque cas d'intolérance à l'Isoniazide

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 31 Juillet 1953

PAR

Roland, Henri, Edouard BOURCART

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Médecine et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né le 27 Février 1928 à RIEUX (Oise)

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ..... Président
CREYX, Professeur. ..... } Juges
PIÉCHAUD, Professeur. ..... } Juges
SARIC, Professeur ..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHÉBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	DUFOUR	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	N...
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		
Pathologie générale et expérimentale	SARIC		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER		QUILICHINI
Anatomie pathologique	[illegible]	Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Anatomie	[illegible]	Biochimie médicale	NEUZIL
		Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE MORETTI	Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
		Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
		Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Puériculture	VERGER		BABIN
Législation pharmaceutique	PERY POPLAWSKI	Chimie analytique	LAUMONIER
Anatomie	COUSTOU CABANIE	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Cryptogamie	LAUBIE	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Obstétricie sociale	MAHON		

Le Secrétaire Principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE, A MON PERE

Auxquels je dois tant.
Qu'ils trouvent ici la modeste expression de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON FRRE, LE DOCTEUR GUY BOURCART

Dont l'exemple et les conseils éclairés ont été mon meilleur guide.

A MON FRÈRE ROBERT, A MES SŒURS

En témoignage de la grande affection qui nous a toujours unis.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

À Monsieur le Medecin Général de 2e classe GALIACY,

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Commandeur de la Légion d'honneur,

Croix de Guerre,

Médaille de la Résistance,

Officier d'Académie.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON,

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Médecin des Hôpitaux de la Marine,

Officier d'Académie,

Médaille d'argent de l'Education physique.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR René SARIC

Professeur de pathologie générale et expérimentale,

Médecin des Hôpitaux.

Officier d'Académie.

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'honneur,

Chevalier de l'Ordre de la Santé,

Croix de guerre,

Médaille des épidémies.

Officier de l'Instruction publique,

Fellow in the American College of Chest physicians.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX

Professeur de Clinique médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des maladies infectieuses,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Officier de l'Instruction publique,

Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions ainsi que de l'enseignement qu'il nous a prodigué durant les six mois d'externat passés dans son service.

Sur quelques cas d'intolérance à l'Isoniazide

INTRODUCTION

Notre but, dans cette thèse, n'est pas, disons-le tout de suite, de discréditer un médicament dont l'activité antibactérienne lui confère une place de premier plan après la streptomycine dans la gamme des antibiotiques actifs sur le bacille tuberculeux, et qui, employé seul ou plus souvent en association avec d'autres antibiotiques, a donné déjà des preuves nombreuses de sa haute valeur thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire et les autres localisations, en particulier méningées, du bacille de Koch.

Cet exposé, nécessairement provisoire et incomplet, étant donnée la nouveauté du produit qui nous intéresse et le peu d'expérience que nous avons encore de tous ses effets sur l'organisme humain, n'a pour but que d'attirer l'attention sur quelques intolérances à l'Isoniazide et sur un certain nombre d'accidents, bénins pour la plupart, sérieux pour d'autres, voire mortels, dont la survenue inopinée au cours du traitement par ce médicament, observée quelquefois, mais rarement, conduit à penser que ce dernier n'est pas totalement dépourvu d'effets secondaires, malgré son absence apparente de toxicité aux doses thérapeutiques usuelles et que, de ce fait, son administration doit être prudente et soumise à une surveillance médicale assez étroite.

CHAPITRE PREMIER

I. — HISTORIQUE

Le traitement de la tuberculose par les dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique est l'aboutissant de recherches plus anciennes, en particulier celles de Chorine sur l'action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre mycobactérium. A la suite de ces recherches, Chorine pouvait écrire que : « Les propriétés curatives de l'amide nicotinique laissent croire que ce produit n'est qu'une des substances actives contre la tuberculose et la lèpre, d'une série thérapeutique nouvelle, série contenant probablement des corps doués d'une activité plus grande encore ».

Pour le traitement de la tuberculose humaine, les doses d'amide nicotinique étaient élevées et il en résultait très vite une intolérance digestive dans presque tous les cas.

Des expériences continuèrent, auxquelles s'attachent les noms de Mc Kenzie, Kushner, Oleson, Surbarow, Fust, Studer et Tanner. Domagk expérimenta dans le traitement de la tuberculoes le thiosemicarbazone de l'aldéhyde-p-acétylaminobenzoïque. Levaditi, Girard, Vaisman, Grunberg et Leiwant précisèrent l'action d'un dérivé, la nicotinaldéhyde. Grunberg et Leiwant étudièrent l'isonicotinaldéhyde - thiosemicarbazone.

Le terme actuel de ces recherches nous conduit à l'emploi, en thérapeutique humaine (Fox, Grunberg et Schnitzer) de deux produits qui sont :

l'un : l'hydrazide de l'acide isonicotinique;

l'autre : l'isonicotinyl-2 isopropylhydrazine (dérivé isopropylique du premier).

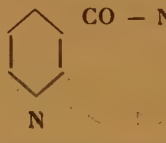
Ces nouveaux produits ont été minutieusement étudiés au point de vue chimique dans les laboratoires de Roche dans le New-Jersey à Mutley (U.S.A.) et à Bâle (Suisse).

II. — CONSTITUTION CHIMIQUE

L'acide isonicotinique ou acide pyridine-4-carboxylique est un isomère de position de l'acide nicotinique; l'amide de ce dernier constitue la vitamine P.P.

acide nicotinique *acide isonicotinique* *amide nicotinique* (vitamine P.P.)

L'acide isonicotinique donne avec l'hydrazine une hydrazide : l'isoniazide (poids moléculaire = 137).

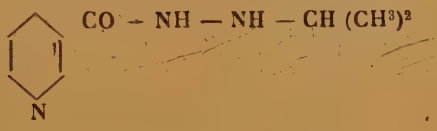


L'isoniazide est spécialisée sous le nom de Rimifon Roche et de Nydrazid Squibb.

C'est une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère, soluble dans l'eau (14 p. 100), dans l'éthanol à froid (1 p. 100), insoluble dans l'éther. Son point de fusion est

170°. Il s'agit d'une substance basique réduisant la liqueur de Fehling et le nitrate d'argent ammoniacal, elle est hydrolysée par les acides et les bases en donnant l'acide isonicotinique et l'hydrazine.

Le dérivé isopropylique est spécialisé sous le nom de Marsilid Roche.



CHAPITRE II

Etude expérimentale des dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique au point de vue pharmacologique et toxicologique

Deux équipes de chercheurs ont étudié les dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique au point de vue pharmacologique et toxicologique.

I. — Travaux expérimentaux de Benson, Stefko et Roe.

Ces auteurs ont étudié deux produits synthétiques, à savoir l'hydrazide de l'acide isonicotinique (Rimifon) et l'hydrazine 1 isonicotinyl-2-isopropyl (Marsilid).

Ces agents ont été étudiés minutieusement par des tests chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chat et le chien, et les résultats qui ont été obtenus au cours des expériences pratiquées chez ces animaux ainsi que sur les tissus isolés ont été confrontés en vue de déterminer les effets pharmacodynamiques et toxiques de ces produits synthétiques.

En outre, ces composés ont été administrés journellement à des rats et à des chiens, pendant une période de

13 semaines, en vue de déterminer quelles pouvaient être les doses administrables à l'homme sans danger.

A. — PHARMACOLOGIE GENERALE

D'après les résultats donnés par les tests employés pour apprécier les différentes formes d'activité pharmacologique, il semble que les dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique exercent peu d'action pharmacologique à la dose de 1 à 10 mg. par kg. de poids.

— Sur l'intestin isolé de lapin, le Rimifon, comparé à l'atropine, montre une activité 100 fois moindre quand il s'agit de faire cesser l'état hypertonique provoqué par l'injection d'acétylcholine et il en faut des concentrations très élevées pour inhiber le péristaltisme intestinal.

— Des doses élevées de Rimifon et de Marsilid, administrées par voie sous-cutanée, ne suppriment ni la sécrétion salivaire ni la sécrétion lacrymale du rat. Leur instillation dans les yeux du lapin, en solution à 1 p. 100 ne provoque ni mydriase, ni anesthésie locale.

— L'activité bronchiolytique du Rimifon est approximativement 20 fois inférieure à celle de l'atropine alors que, de façon surprenante, celle du Marsilid lui est 50 fois supérieure.

— Au cours des études faites chez le chien sur la pression sanguine, des doses intra-veineuses d'I.N.H. de 8 mg. par kg. n'ont eu aucun effet presseur ni dépresseur. Chez le chat par contre, des doses intra-veineuses de 8 mg, par kg. de Marsilid ont en général déclenché une action hypotensive faisant varier la pression sanguine de 25 mm. de mercure pendant une durée de quelques minutes. Pour des doses semblables de Rimifon, la réponse était sensi-

blement moindre. Chez le chat également, on a pu observer une très faible activité ganglioplégique. Mais aucune action sur la transmission neuro-musculaire n'a été mise en évidence.

B. — TOXICOLOGIE

1°. Intoxication aiguë :

a) *Souris.*

La toxicité de l'I.N.H. pour la souris varie peu suivant la voie d'introduction et le Marsilid est 4 à 7 fois moins toxique que le Rimifon. Les signes d'intoxication sont constitués par des convulsions cloniques qui aboutissent à la mort par extension au bulbe et arrêt respiratoire. La plupart des décès surviennent dans les 24 heures qui suivent l'administration des deux composés.

b) *Rat et lapin.*

Pour ceux-ci le Rimifon est moins toxique que le Marsilid.

L'action convulsive est prédominante dans ces deux espèces et la mort survient là encore par arrêt respiratoire.

c) *Chien.*

Après une injection intra-veineuse de 50 à 100 mg. de Rimifon par kg., le chien présente, environ une demi-heure plus tard, des signes d'intoxication qui consistent en salivation, nausées, vomissements et défécation. En outre, il y a des signes d'atteinte du système nerveux central, appréhension, anxiété et convulsions qui deviennent subintrantes et se terminent par la mort. La toxicité ne varie pas suivant la voie d'administration.

d) *Administration intra-rachidienne.*

On administra l'I.N.H. par voie intra-rachidienne à des lapins et à des chiens. Les premiers, après quatre semaines d'observation, au cours desquelles ils ne présentèrent aucune manifestation respiratoire, cardiaque ou neurologique, furent sacrifiés, et l'autopsie ne montra localement aucun signe pathologique. Quant aux chiens, quatre survêcurent sans présenter de symptôme anormal respiratoire, cardiaque ou neurologique, et deux moururent au bout de 12 et 22 jours.

Chez l'un, à l'autopsie, on remarqua des adhérences entre la dure-mère et le cortex paramédian. Chez l'autre, qui avait reçu d'ailleurs la plus forte dose, on ne put pratiquer l'autopsie.

2° **Intoxication subaiguë :**

Chez trois chiens recevant une dose journalière de Rimifon de 25 mg. par kg., on fit des examens de sang, car on avait noté déjà que le sang des animaux traités par l'I.N.H. avait une teinte purpurine. On constata ainsi une réduction notable de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine totale. Les animaux expirèrent dans un délai de 2 semaines.

Chez les chiens qu'on soumettait par ailleurs à des doses réitérées de Marsilid, à raison de 28 mg. par kg., se développait, après 5 injections intra-veineuses, une anémie appréciable, hypochrome, caractérisée par une baisse importante du nombre des hématies et surtout du taux d'hémoglobine. Ces modifications s'accompagnaient d'une augmentation du nombre des réticulocytes et des leucocytes ainsi que du taux de l'urobiline urinaire. La sulfhémoglobine était à une concentration élevée dans le sang, mais

non la méthémoglobine. Le degré de l'anémie était fonction de la dose administrée.

3° **Intoxication chronique :**

a) *Rimifon chez le rat.*

En incorporant à l'alimentation des rats des doses variées du médicament, on ne constata aucune influence notable de celui-ci sur la croissance des animaux, ni sur le tableau hématologique. A l'autopsie, aucune lésion évidente ne fut remarquée.

b) *Rimifon chez le chien.*

Trois chiens reçurent respectivement 1, 5, et 20 mg. par kg. de Rimifon, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines. La plus faible dose n'entraîna aucune manifestation d'intoxication. La dose moyenne ne s'accompagna que d'une anorexie passagère; la plus forte donna lieu à des vomissements, à un arrêt de la croissance et mit le chien dans un état pseudo-léthargique. On n'observa aucune modification hématologique, ni aucun trouble dans le fonctionnement rénal ou hépatique. L'autopsie des chiens qui avaient reçu 5 et 20 mg. par kg. montra cependant nettement de légères altérations du foie.

c) *Marsilid chez le rat.*

Les rats soumis à des doses moyennes de Marsilid présentèrent un ralentissement passager de la croissance et les études hématologiques montrèrent une diminution modérée du nombre des leucocytes et des hématies ainsi que du pourcentage de l'hémoglobine. Ces rats avaient, de plus, quand ils rongeaient, une façon caractéristique de tenir leurs membres postérieurs en demi-flexion. L'autopsie pratiquée après 13 semaines de traitement montra que les rates de ces animaux étaient plus

foncées que normalement, avec une surface externe quelque peu dépolie et une surface de section d'aspect granuleux. Le foie était brun clair. Avec la plus forte dose, il y avait une splénomégalie, une légère diminution de la différenciation cortico-médullaire au niveau des reins et une pigmentation anormale de ces reins.

d) *Marsilid chez le chien.*

Trois groupes de chiens reçurent respectivement 3,5, 7 et 14 mg. par kg. de Marsilid par les voies orale, intraveineuse et intra-musculaire. Ils survécurent tous 13 se- légère anémie au cours des premières semaines avec présence d'hématies nucléées sur les frottis.

A l'autopsie cependant, ils présentaient tous de grosses lésions qui prédominaient au niveau de la rate, de la moelle osseuse, du foie et des reins. La rate était augmentée de volume, de couleur sombre et de consistance ferme. La moelle osseuse était hémorragique. Le foie était brun clair et les reins présentaient une fibrose avec diminution de la différenciation cortico-médulaire. Ces altérations étaient légères chez les animaux traités avec la plus faible dose (3, 5 mg. par kg.)

Discussion

L'étude pharmacologique des hydrazides qui a été relatée ici fut entreprise après qu'on eut trouvé que ces composés possédaient une activité antituberculeuse marquée. Les études toxicologiques ont servi de guide dans le choix des doses cliniques et les études pharmacologiques ont fourni des renseignements utiles par la suite pour exclure l'hypothèse que l'amélioration clinique des malades dépende d'autre chose que des effets chimiothérapiques des médicaments.

Le fait que ces hydrazides ne possèdent pas de propriété-

tés générales pharmacodynamiques aux doses utiles dans le traitement de la tuberculose suggère que ces agents pourraient être exempts d'effets secondaires. Sélikoff, Ornstein et Robitzek signalent cependant qu'un certain nombre de malades recevant de 1 à 10 mg. par kg. de Marsilid éprouvent des vertiges, de l'insomnie, de la constipation, parfois une rétention d'urine dans la vessie, les deux derniers effets étant inhibés par l'administration de prostigmine. Ceci les amena à penser que ces effets secondaires pouvaient avoir une cause autonome et relever soit de propriétés parasympathicolytiques, soit de propriétés sympathicomimétiques des médicaments.

Malgré les nombreux tests pratiqués dans le but de vérifier cette hypothèse, aucune action parasympathicolytique de ces composés ne put être démontrée, même avec des doses excédant de loin celles utilisées en clinique. Une exception à ceci cependant était leur action remarquable bronchiolytique, vis-à-vis du bronchospasme créé artificiellement chez le cobaye par la choline. A cet égard, le Marsilid, le plus actif des deux composés, était au moins 50 fois plus actif que l'atropine pour inhiber le spasme créé par un aérosol de méthacholine. Cette action bronchiolytique ne se manifestait plus cependant quand le bronchospasme était créé par un aérosol d'histamine.

Par contraste avec cette action anticholinergique insolite, on ne put invoquer le même mécanisme pour expliquer la constipation observée en clinique. Sur des anses intestinales isolées, le Rimifon et le Marsilid à des concentrations 500 fois plus élevées que celle de l'atropine ne parvenaient pas à faire céder le spasme créé par l'acétylcholine; et il fallait des concentrations extrêmement élevées pour que ces composés puissent inhiber le péristaltisme normal. De même, des concentrations d'hydrazide 500 fois plus élevées que celles d'atropine, n'avaient au-

cun effet sur la pupille et les glandes salivaires. Devant cette inaptitude de l'I.N.H. à supprimer la sécrétion salivaire, on a été amené à interpréter la réduction de l'expectoration observée en clinique chez les tuberculeux comme un réel effet chimiothérapique du médicament sur la lésion tuberculeuse et non comme un simple effet sur la sécrétion bronchique en général. Les modifications observées dans le caractère de l'expectoration tendraient aussi à confirmer ce point de vue.

L'observation clinique de vertiges chez des malades recevant du Marsilid serait probablement due à une modification de la pression sanguine. Chez les chiens anesthésiés, l'administration intra-veineuse de doses atteignant 8 mg. par kg. ne produisaient aucune modification de la pression sanguine en plus ou en moins. Chez le chat, cependant, une dose analogue pouvait avoir une action hypotensive passagère, et une réaction identique est possible chez l'homme. Il n'est pas exclu cependant que les vertiges puissent être en rapport avec une action stimulante centrale exercée par ces médicaments.

L'insomnie éprouvée par quelques malades recevant du Marsilid est en faveur de cette hypothèse. Chez le chien non anesthésié, cependant, il fallait des doses orales ou intra-veineuses très élevées pour qu'apparaissent des signes évidents d'excitation du Système nerveux central. Lorsque l'I N H était injectée par voie intra-rachidienne, les lapins et les chiens qui survivaient n'avaient aucune séquelle neurologique, ce qui est un argument contre un effet direct des hydrazides sur le système nerveux central. Qu'elle soit directe ou non, une excitation du système nerveux sympathique devra être encore recherchée et appréciée à sa juste valeur.

La similitude des valeurs L.D.$_{50}$ (*) chez la souris, quelle que soit la voie d'administration des hydrazides, démontre que l'absorption de ces composés est complète dans cette espèce. Mais il se peut que le degré d'absorption soit variable d'une espèce à l'autre quand l'administration est orale, puisque le Marsilid, beaucoup moins toxique que le Rimifon chez la souris, l'est davantage chez le rat et le lapin. En outre, la toxicité de chaque produit varie chez certaines espèces suivant la voie d'administration. Ainsi, le Marsilid est moins toxique que le Rimifon quand on l'injecte par voie intra-veineuse au lapin.

Avec des doses répétées de 25 mg. par kg. et davantage de chaque hydrazide, on nota des modifications dans les caractères de l'hémoglobine du sang : Réduction notable de l'hémoglobine totale ainsi que de l'oxyhémoglobine. Avec le Marsilid, on avait une augmentation de la sulfhémoglobine. Enfin, une administration prolongée du dérivé isopropyl à haute dose entraînait le développement d'une anémie hypochrome. Que cette anémie ne soit pas du type aplastique, le fait était prouvé par l'élévation du nombre des leucocytes et des réticulocytes contrastant avec la diminution du nombre des hématies et de la valeur de l'hémoglobine totale. L'urine de ces animaux était haute en couleur et donnait une réaction positive pour l'urobiline mais non pour la bilirubine. A l'autopsie de ces animaux, le foie était pâle et la bile de couleur foncée. Bien que la phénylhydrazine et l'acétylphénylhydrazine possèdent la propriété de détruire les hématies et aient été utilisées avantageusement en clinique dans le traitement de la polyglobulie vraie, depuis leur introduction respective en médecine, Allen et Page prétendent que l'hydrazine par elle-même ne possède pas cette propriété. Et bien que les composés dont il est ici question, soient des dérivés hydra-

(*) L.D.$_{50}$ = Dose mortelle.

zinés de l'acide isonicotinique, leur relation chimique avec l'hydrazine n'implique pas nécessairement qu'ils aient le même effet sur les hématies que la phénylhydrazine ou l'acétylphénylhydrazine.

Les études qui ont été relatées sur la toxicité chronique par voie orale chez le rat ont montré que dans cette espèce le Rimifon est moins toxique que le Marsilid, car pour une dose de 0,02 p. 100 dans l'alimentation il ne faisait apparaître, contrairement au Marsilid, aucune anomalie ni dans la courbe de croissance ni dans le tableau hématologique ni dans l'aspect macroscopique des tissus. L'examen microscopique des tissus des rats qui avaient reçu du Rimifon montrait cependant des modifications pathologiques : augmentation des cellules de la moëlle osseuse avec diminution relative du nombre des neutrophiles adultes, légère hyperhémie de la rate et dégénérescence discrète du parenchyme hépatique, rénal et testiculaire. Les modifications observées au niveau de ces derniers organes n'apparaissaient pas comme irréversibles et pouvaient être rapportées à une infection intercurrente à Salmonella.

Dans le traitement prolongé du rat par le Rimifon, on ne put démontrer une « action stimulante de la croissance ». Ce fait est intéressant parce qu'il prouve que la reprise de poids qui survient chez les tuberculeux traités par ce médicament est la conséquence d'une augmentation de l'appétit secondaire à une régression du processus tuberculeux plutôt que la conséquence d'une stimulation directe de l'appétit par l'agent thérapeutique. Il démontre aussi que ce gain de poids n'est pas dû à une imbibition liquidienne des tissus sous l'influence du médicament.

Au cours des études sur l'intoxication chronique chez le chien l'hydrazide de l'acide isonicotinique a paru un peu plus toxique que son dérivé isopropyl, si l'on en jugeait par la courbe de poids et le comportement général. Pour-

tant, c'était l'inverse qui était noté à l'examen macroscopique des tissus : Pour des doses comparables, le Marsilid donnait une moëlle osseuse hémorragique, contrairement au Rimifon.

Le degré de réversibilité des lésions observées au niveau de la moëlle osseuse, du foie, de la rate et des reins est encore à l'étude.

II. — **Travaux expérimentaux de Rubin, Lee Hassert, Thomas et Burke.**

1° **Intoxication aiguë :**

a) *Souris.*

Bernard Rubin et ses collaborateurs cherchèrent quelles celles-ci se situaient entre 165 et 190 mg par kg de poids. orale, sous-cutanée et intra-veineuse et trouvèrent que étaient les doses d'I N H mortelles pour la souris par voie La mort se produisait dans un délai de 2 heures après l'administration du produit, après une période d'excitation ou de prostration, puis de convulsions. L'arrêt respiratoire précédait l'arrêt cardiaque.

b) *Chien.*

Un chien reçut une injection I. V. de 100 mg d'I N H. 30 minutes après, l'animal se mit à vomir et à saliver de façon importante; puis il entra dans un état de prostration et fut pris de convulsions toniques et cloniques. La mort survint une heure et quart après l'injection.

Chez un deuxième chien, auquel on injecta 50 mg d'INH, on obtint les mêmes résultats, mais la mort ne survint que 3 heures après.

A. P. Richardson chercha la dose mortelle intraveineuse d'I N H et l'estima à 50 mg par kg quand l'injec-

tion est unique et à 22 mg par kg quand la dose est répétée toutes les 24 heures pendant 2 semaines.

2° **Intoxication subaiguë chez le Rat :**

Quatre groupes de rats reçurent respectivement par voie orale 40, 160, 320 et 640 mg par kg d'Isoniazide, pendant 2 à 3 semaines. Au cours de la première semaine de traitement, les trois groupes de rats qui recevaient les plus fortes doses accusèrent une perte de poids progressive et le dernier groupe un arrêt de la croissance par rapport aux animaux témoins. La perte de poids était parallèle à la réduction de la prise alimentaire. A l'autopsie des rats qui avaient reçu les plus fortes doses, on remarqua une légère dégénérescence graisseuse du foie ainsi qu'une discrète dégénérescence granuleuse des tubes contournés au niveau des reins. Les autres organes paraissaient normaux.

3° **Intoxication chronique chez le Chien :**

Quatre groupes de chiens reçurent respectivement des doses d'I N H de 4, 10, 17,5 et 25 mg par kg de poids.

— *Pour 25 mg par kg et par jour :*

Anorexie, perte de poids, incoordination, tremblements, convulsions cloniques et toniques, prostration et ictère se manifestèrent progressivement dans le courant des 2 à 4 premières semaines. Les symptômes disparurent avec la cessation du médicament.

— *Pour 17,5 mg par kg et par jour :*

Des symptômes analogues à ceux décrits plus haut apparurent au cours des 4 à 5 premières semaines de traitement chez les 2 chiens de ce groupe.

— *Pour 10 mg par kg et par jour :*

Chez un chien de ce groupe, on ne constata qu'une légère anorexie passagère; chez l'autre, en plus d'une anorexie irrégulière et d'une légère baisse de poids au cours des 2 premiers mois, on observa par la suite des accès intermittents et peu durables d'incoordination, de tremblements et de convulsions toniques et cloniques. Aucun ne mourut ni ne présenta d'ictère franc.

— *Pour 4 mg par kg et par jour :*

Les troubles observés chez un animal furent extrêmement bénins et consistèrent uniquement en une légère anorexie et un petit amaigrissement.

Discussion

L'hydrazide de l'acide isonicotinique est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal du chien et de la souris. Chez cette dernière, les doses léthales varient très légèrement suivant la voie d'administration, orale, intra-veineuse et sous-cutanée. Ses pointes de concentration plasmatique sont les mêmes quelle que soit cette voie. Le produit n'est plus retrouvé 16 heures après son administration. Il ne s'accumule pas.

Chez les chiens qui reçurent, répartie en 3 doses, une dose journalière totale égale ou inférieure à 17,5 mg par kg, on observa un temps de latence entre le moment où était atteinte la pointe de concentration plasmatique et celui où survenait la crise convulsive; ce fait suggère qu'il existe soit un délai de passage du médicament à travers la barrière circulatoire cérébrale, soit une transformation de l'I N H en un produit métabolique intermédiaire toxique, soit une association des deux mécanismes.

Une bonne corrélation existe entre la concentration plasmatique et les effets toxiques de l'hydrazide. Des

concentrations d'environ 44 γ par cm^3 furent obtenues chez les souris qui recevaient une dose orale chronique L. D. $_{50}$. Dans les études sur l'intoxication chronique chez le chien, des concentrations plasmatiques de 9 à 35 γ par cm^3 correspondaient à l'observation clinique d'anorexie, d'excitation du système nerveux central, d'atteinte hépatique et enfin de mort en un mois. Des concentrations de 6 à 8 γ par cm^3 n'étaient pas mortelles en 16 semaines, mais causaient seulement une anorexie et une excitation passagère du système nerveux central.

Les concentrations plus basses n'entraînaient aucun trouble nerveux, mais seulement parfois une anorexie. La pathologie et la biochimie ont démontré avec certitude que l'ictère survenant chez le chien avec les plus fortes doses est le résultat d'une dégénérescence graisseuse du foie. L'atteinte légère des tubes rénaux est peut-être secondaire à l'insuffisance hépatique. Lorsqu'on cessa la médication chez le chien ictérique moribond le 33^e jour, on ne décela aucune lésion notable du foie, mais une régénération importante du parenchyme hépatique, quand ce chien mourut 6 jours plus tard.

Un autre chien ictérique fut soustrait à la médication le 10^e jour et, à l'autopsie pratiquée 43 jours plus tard, on remarqua au niveau du foie un très petit nombre de plages localisées de dégénérescence graisseuse.

Chez le premier chien, la bilirubinhémie redevint normale et les troubles nerveux disparurent. Il semble donc que les deux manifestations les plus caractéristiques de la toxicité de l'hydrazide de l'acide isonicotinique puissent être réversibles.

Chez la souris, le rat et le chien, les doses orales maximum subaiguës et chroniques tolérées expérimentalement furent trouvées parfaitement en accord avec celles cal-

culées à partir de la surface relative du corps. Ces doses étaient approximativement de 64 mg par kg et par jour chez la souris, 40 mg chez le rat et 10 mg chez le chien.

L'extension à l'homme de ces calculs à partir des mêmes données a montré que la dose maximum chronique tolérée par voie orale doit être journellement de 4 à 5 mg par kg pour des durées comparables.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION CLINIQUE

I. — Absorption - Distribution - Excrétion de l'I N H chez l'Homme.

L'isoniazide est rapidement absorbé. Sa concentration dans le plasma est maximum (1,3 à 3,4 γ par cm^3), entre 1 et 6 heures après l'injection.

L'excrétion urinaire d'une dose unique s'étage sur 24 heures environ. En moyenne, 50 à 70 p. 100 sont éliminés dans les urines. De plus, l'Isoniazide apparaît en concentration modérée dans le liquide céphalo-rachidien dans les trois heures qui suivent l'administration d'une dose orale de 2 à 3 mg par kg.

L'Isoniazide, par hydrolyse, se dédouble en acide isonicotinique et hydrazine. Cette dernière donne avec la p. diméthyl aminobenzaldéhyde une coloration spécifique qu'on compare avec une gamme étalon lorsqu'on veut doser le produit dans le sang ou dans l'urine.

Apparemment, le Marsilid est excrété plus lentement que le Rimifon, si bien qu'avec la même dose des taux plus élevés sont obtenus dans le sang.

La toxicité de l'Isoniazide varie peu selon la voie d'administration, ce qui serait en rapport avec une diffusion extrêmement rapide du produit dans l'organisme.

Lorsque ces médicaments sont répartis également en 3 doses journalières données à l'heure des repas, la concentration sanguine maximum apparaît approximativement 1 heure après la dernière dose journalière et la concentration minimum le jour suivant, juste avant la dernière dose.

On ne connaît pas jusqu'à présent la relation qui existe entre la concentration de l'I N H dans le sang et les manifestations toxiques. En fait, l'hyper-réflexie et l'apparition des crises cloniques peuvent persister plusieurs jours après que le traitement soit arrêté et à un moment où le taux du médicament dans le sang est négligeable.

II. — **Toxicité de l'I N H chez l'Homme.**

— *Le rapport du Medical Research Council* (M.R.C.) établissait en 1952 que « l'Isoniazide montrait peu de toxicité aux doses usuelles (200 mg par jour) durant une période de 3 mois » et que « la toxicité de l'I N H était de loin un problème mineur ». Les effets secondaires rapportés par le M. R. C. consistaient en :

— étourdissements (8 %) ;

— augmentation des réflexes (13 %) ;

— tremblement des membres (1 %) ;

— Secousses musculaires cloniques (1 %) ;

— difficulté du début de la miction (3 %) ;

— constipation (4 %) ;

— congestion de la face (2 %) ;

— troubles cutanés (2 %) ;

— réaction nerveuse (2 %).

— Elmendorff étudia, en novembre 1951, dans le service de médecine de l'Hôpital Cornill, à New-York, les effets toxiques du médicament quand il est administré à des malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Le médicament était administré par voie orale à la dose journalière totale de 3 mg par kg répartie en deux prises égales données dans la journée à 12 heures d'intervalle.

Les malades restèrent au lit tout au long de la période d'investigation et on nota scrupuleusement le moindre signe de toxicité du médicament tant par l'examen clinique journalier que par l'exploration chimique et biologique des grandes fonctions.

Les résultats furent négatifs en règle générale. Aucun des malades recevant l'I N H à la dose journalière de 3 mg par kg ne présenta de manifestation quelconque pouvant faire soupçonner une toxicité sévère du médicament.

A part une eosinophilie passagère de 15 %, le tableau hématologique ne fut pas modifié. Les tests pratiqués en série dans le but d'explorer le fonctionnement hépatique et rénal chez 7 malades qui recevaient l'I N H à la dose journalière de 3 mg par kg pendant au moins 4 semaines donnèrent des résultats absolument normaux.

Enfin, en dépit d'un interrogatoire minutieux et d'examens neurologiques répétés, on ne put mettre en évidence aucune excitation du système nerveux central durant la période d'observation (4 à 16 semaines) chez les malades recevant des doses identiques (3 mg par kg).

Se basant sur ces observations, Elmendorff et ses collaborateurs conclurent que l'Isoniazide pouvait être admi-

nistré aux tuberculeux pulmonaires à la dose journalière de 3 mg par kg et pendant des périodes de 4 à 16 semaines, sans risque de sérieuses réactions toxiques.

Ils eurent cependant l'esprit assez clairvoyant pour penser qu'il ne fallait pas trop s'illusionner devant cette tolérance exceptionnellement bonne chez l'homme par rapport aux constatations faites chez l'animal et que des exemples de toxicité semblables à ceux observés chez le chien seraient probablement constatés chez l'homme lorsque l'Isoniazide serait administré à intervalles plus rapprochés, à des doses journalières plus importantes ou pendant des périodes plus longues.

— Robitzek et Sélikoff montrèrent le bien fondé de ces présomptions dans une publication où sont analysés les effets toxiques du Rimifon et du Marsalid (dérivé isopropylique du Rimifon) chez un nombre important de malades du « Sea View Hospital » recevant des doses variées de ces médicaments allant de 1 à 10 mg par kg de poids.

De même que l'effet thérapeutique de l'Isoniazide semble proportionnel à l'importance des doses administrées, de même aussi pour des doses croissantes les effets secondaires se manifestent avec une fréquence et une gravité plus grandes.

Les auteurs ont noté comme signes toxiques : Des vertiges de courte durée survenant une demi-heure à une heure et demie après l'absorption du médicament;

Un tremblement des extrémités;

Une exagération des réflexes;

De la nervosité, des insomnies;

Une constipation fréquente et une sécheresse de la bouche améliorées par la prostigmine;

Parfois, une hypertonie du sphincter vésical.

Ces symptômes apparaissaient le plus couramment de la 2e à la 4e semaine du traitement et étaient plus fréquents avec le dérivé isopropylique du Rimifon (Marsilid) qu'avec ce dernier lui-même.

Ces manifestations de toxicité rapportées par Robitzek et Sélikoff sont en désaccord avec les constatations faites par le « Medical Research Council » et par Elmendorff qui concluaient à l'absence de toute toxicité. Ces divergences d'opinion peuvent être expliquées de deux façons :

1° Robitzek et Sélikoff utilisaient jusqu'à 10 mg par kg d'Isoniazide, tandis que le M.R.C. employait une dose uniforme de 200 mg par jour. Comme 69 % des malades du M.R.C. nous sont décrits comme étant en bon état général, leur poids moyen peut être estimé à 63 kg. Ainsi donc, ils reçurent une dose d'I N H de 3 à 4 mg par kg et par jour, de même que les malades traités par Elmendorff, soit une dose inférieure à celle utilisée par Robitzek et Sélikoff.

2° Tous les malades de Robitzek et Sélikoff étaient atteints de tuberculose pulmonaire caséeuse bilatérale évolutive, perdaient du poids et étaient constamment fiévreux. L'affection était considérée comme très avancée et n'était justiciable d'aucune autre thérapeutique. Au contraire dans les cas rapportés par le M.R.C., 31 % seulement des malades avaient un mauvais état général, 44 % étaient apyrétiques, 29 % seulement avaient une tuberculose pulmonaire évolutive et 47 % « d'autres formes de tuberculose pulmonaire justiciables de la chimiothérapie ».

Sur un terrain plus déficient, les manifestations toxiques devaient donc prendre une ampleur plus grande.

A. — TOXICITE DE L'ISONIAZIDE POUR LE SYSTEME NERVEUX

Comme nous l'avons dit plus haut en détail, les expérimentations effectuées chez l'animal par Benson, Stefko et Roe, d'une part, Rubin et ses collaborateurs d'autre part, ont abouti à la même conclusion, à savoir que les dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique provoquent, à dose toxique, une excitation du système nerveux central qui entraîne la mort par arrêt respiratoire. En employant de fortes doses par voie orale, sous-cutanée et intra-veineuse, ces auteurs ont vu apparaître chez la souris et le chien de l'excitation et des convulsions d'apparition parfois tardive, même après administration intra-veineuse. On peut obtenir également chez le rat, des phénomènes d'intoxication subaiguë se manifestant en particulier par des convulsions cloniques et toniques et de l'incoordination.

Mais dans tous ces cas, les doses dépassaient très largement celles qui sont habituellement données du point de vue thérapeutique et, en clinique humaine, les accidents nerveux graves sont exceptionnels. On observe cependant assez fréquemment des troubles mineurs indiquant une légère atteinte nerveuse. Nous pouvons les grouper sous trois rubriques :

1° *Troubles du système nerveux central.*

Un groupe d'observateurs n'ont signalé aucun signe évident de toxicité de l'Isoniazide vis-à-vis du système nerveux central chez 6 malades qu'ils avaient traités pendant 6 semaines par ce médicament à la dose de 3 mg, par kg. de poids.

Cependant, les compte-rendus d'autres médecins ont confirmé la survenue de symptômes indiquant un dys-

fonctionnement nerveux chez des malades traités par le Rimifon aux doses de 1 à 8 mg. par kg. de poids. Parmi les troubles notés, signalons l'apparition de convulsions éphémères chez un malade recevant 4 mg. par kg.

Occasionnellement, des malades recevant du Rimifon ou du Marsilid, pendant une période de plusieurs mois, ont manifesté une irritabilité accrue du système nerveux central, comprenant des crises nerveuses cliniques, quand on leur administrait des remèdes hypnotiques ou anesthésiques (Demerol).

Enfin, tous les observateurs qui ont utilisé l'Isoniazide ont observé les troubles suivants :

— céphalée;

— insomnie;

— obnubilation;

— troubles visuels;

— hyperréflexie;

— mouvements cloniques des extrémités.

Par contre, on n'a jamais constaté une atteinte même fruste de la VIII[e] paire cranienne, ce qui confère au Rimifon cet avantage incontestable sur la streptomycine de ne jamais endommager l'appareil de l'audition, faisant ainsi de lui un médicament de premier ordre dans le traitement de la méningite tuberculeuse, traitement de longue durée qui, lorsque la streptomycine était le seul agent actif sur le bacille de Koch, faisait peser sur l'ouïe du malade un terrible handicap.

2° *Troubles du système nerveux végétatif.*

Toute une série de troubles mineurs peuvent être rap-

portés à une action de l'Isoniazide sur le système neuro-végétatif.

Ce sont en particulier, les troubles sphinctériens observés assez fréquemment :

— constipation;

— difficulté du début de la miction;

et les troubles vaso-moteurs, fréquents eux aussi :

— vertiges;

— hypotension orthostatique;

— congestion du visage;

— sècheresse de la bouche.

Les symptômes éprouvés par ces malades rappellent à certains égards ceux décrits par les malades traités avec la 1-hydrazinophtalazine, produit employé contre l'hypertension et dérivé aromatique de l'hydrazine. L'administration de 100 à 600 mg. par jour de ce médicament, peut provoquer des céphalées, des vertiges et une hypotension posturale. Cependant dans le cas des dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique, la pression sanguine n'est pas abaissée excepté au moment où la sensation de vertige est éprouvée et encore pas dans tous les cas.

Des symptômes analogues ont été observés également chez des malades traités par les composés de l'hexaméthonium qui produisent une ganglioplégie et une inhibition du système nerveux parasympathique. Cependant, expérimentalement, on n'a pu mettre en évidence aucune action parasympathicolytique de l'I.N.H., excepté une action bronchiolytique remarquable vis-à-vis du bronchospasme créé artificiellement par un aérosol de méthacholine.

Quoi qu'il en soit, tous les symptômes énumérés ci-dessus peuvent disparaître après l'administration de prostigmine, et ils ne justifient pas la plupart du temps l'arrêt du traitement.

3° *Troubles du système nerveux périphérique.*

O. Hook rappelle qu'au cours du traitement par l'Isoniazide plusieurs effets toxiques peuvent être observés, notamment sur le système nerveux périphérique. On a décrit une « neuropathie périphérique » avec paresthésies des mains et des pieds. Dans plusieurs cas, traités en moyenne pendant 2 mois avec 21 mg. d'Isoniazide par kg. et par jour, on a vu se développer une polynévrite; on observait des paresthésies symétriques et distales des mains et des pieds. Chez quelques sujets, l'électrogramme montrait une lésion nerveuse périphérique. La paresthésie est le premier signe observé et doit faire redouter des lésions plus ou moins graves des nerfs périphériques. C'est pourquoi le malade doit rester sous la surveillance étroite du neurologue pendant toute la durée d'un traitement par l'Isoniazide.

Tous les accidents nerveux que nous venons d'étudier sont plus fréquents et plus graves chez les malades qui ont une insuffisance rénale, chez les malades anémiques, chez les sujets âgés et lorsque les doses sont plus importantes.

Les mêmes symptômes peuvent survenir cependant, bien que moins fréquemment, chez les adultes jeunes ayant un bon fonctionnement rénal, un taux normal d'hémoglobine, et recevant des doses moyennes de 4 mg par kg de poids.

Ils sont, enfin, spécialement fréquents chez les malades de passage qui peuvent avoir été traités avec des doses relativement faibles.

M. J. Cahn et Mlle Boucher ont essayé de protéger le système nerveux contre la toxicité de l'Isoniazide par divers produits appartenant soit au groupe des hypnotiques, soit au groupe des antihistaminiques. Ces derniers ont peu ou pas élevé la $L D_{50}$ (*). Parmi les premiers, on peut noter l'effet appréciable du Nembutal, celui du méthyl-pentynal et surtout celui de l'iso-éthylamil-malonylurée (Eunoctal) qui, à la dose de 20 mg par kg élève la $L D_{50}$ de l'Isoniazide pour le rat blanc à 825 mg par kg, alors qu'elle est normalement de 450 mg par kg, et, à la dose de 40 mg par kg, élève cette $L D_{50}$ à 1.050 mg par kg.

B. — TROUBLES PSYCHIQUES DUS A L'ISONIAZIDE

— De nombreux auteurs font état, au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'Isoniazide, de modifications importantes du psychisme de leurs malades. Une sensation de bien-être, parfois une véritable euphorie, une reprise précoce de l'appétit furent d'abord rattachés tout naturellement à l'amélioration de l'état général, sous l'influence du traitement agissant sur l'affection tuberculeuse. Cependant, ces modifications favorables intriguaient par leur précocité, survenant dans les tout premiers jours du traitement. Elles semblaient, en outre, paradoxales chez certains sujets, dont les examens bacilloscopiques et radiologiques témoignaient d'un état pulmonaire inchangé ou même aggravé, malgré la thérapeutique instaurée.

On doit actuellement reconnaître à l'Isoniazide une importante action directe sur le système nerveux central et végétatif, comme le confirme le caractère de certains incidents fréquents remarqués au cours des traitements par les phtysiologues.

(*) $L. D._{50}$ = Doses mortelles.

Certains auteurs, tels que MM. Jean Delay, B. Lainé et J. F. Buisson, ont songé à utiliser l'action euphorisante et stimulante de l'Isoniazide dans le traitement des états dépressifs. Leurs essais n'ont pas tous été couronnés de succès, mais les résultats sont néanmoins encourageants, dans certains accès de dépresion mélancolique et dans l'anorexie mentale en particulier.

L'action neuro-psychique de l'Isoniazide est précoce, souvent sensible dès le troisième jour du traitement. L'action la plus marquante se manifeste sur l'axiété. Il n'est pas rare d'observer un véritable état d'indifférence teinté d'euphorie. Un état de subexcitation avec logorrhée existe fréquemment, souvent transitoire.

Plus récemment encore Krieser, Sanderson, Melvin Vik et Myers, ayant administré l'I N H à un groupe de 51 malades mentaux atteints de tuberculose, ont constaté l'amélioration de l'attitude psychique de ces sujets « dans un pourcentage de cas nettement élevé ».

— De façon apparemment paradoxale, certains auteurs ont néanmoins observé l'apparition de troubles psychiques caractérisés chez plusieurs malades en cours de traitement par l'Isoniazide.

Thomson, en 1952, mentionne la perte transitoire de mémoire. Un malade du M. R. C. présenta un état confusionnel passager caractérisé par agitation, irritabilité, noctambulisme.

MM. R. Benda, P. Kaufmann et J. F. Buisson ont publié récemment trois observations démonstratives à ce sujet :

a) La première observation concerne une jeune femme de 23 ans, chez laquelle on observa, au cours d'un traitement par l'Isoniazide (6 comprimés par jour en 3 fois), l'apparition d'un état d'excitation psychique avec logor-

rhée mythomaniaque, expansivité, désinvolture morbide, exigences impératives et chantage au suicide, état qui nécessita son transport dans un service d'isolement où les troubles, d'ailleurs, disparurent intégralement en deux à trois mois.

b) La deuxième observation concerne une femme de 49 ans, soignée pour une laryngite tuberculeuse et chez laquelle on observa, 40 jours après le début d'un traitement par l'I N H (4 comprimés par jour en 3 fois), l'installation d'un état de dépression mélancolique avec douleur morale, idées d'auto-accusation et de culpabilité, préoccupations anxieuses avec la Sécurité Sociale qui lui faisait refuser tout traitement. Quelques électro-chocs pratiqués au service d'isolement amenèrent la guérison de cet accès dépressif.

c) La troisième observation concerne, enfin, une femme de 33 ans, traitée par l'I N H à raison de 7 comprimés par jour en 3 fois et chez laquelle, au 16e jour du traitement, se manifesta un syndrome d'excitation psychique avec agitation psycho-motrice, insomnie, labilité extrême de l'humeur, alternance d'hilarité incoercible et de crises de larmes, avec conscience de leur caractère immotivé. Ces troubles régressèrent à l'arrêt du traitement, réapparurent en quelques jours lors de sa reprise, cédèrent à nouveau à sa suspension définitive.

De ces observations, nous retiendrons les points suivants :

1° Dans les trois cas, la survenue des troubles psychiques est liée de façon certaine à l'administration d'I N H;

2° Leur date d'apparition se situe entre la deuxième et la sixième semaine d'un traitement représenté uniquement par des doses quotidiennes de 200 à 250 mg d'I N H per os, c'est-à-dire bien inférieures à celles que nous

employons journellement chez d'autres sujets sans jamais déterminer le moindre trouble;

3° Dans deux cas au moins sur trois, ces femmes avaient des antécédents de psychose maniaque dépressive. Or, l'I N H a déclenché chez elles des accidents du même type.

De tels faits nous paraissent devoir inciter à une particulière prudence dans la conduite du traitement chez des malades ayant des antécédents psychopathiques.

Les encéphalogrammes n'ont pu, malheureusement, être pratiqués dans aucun de ces trois cas, mais ceux-ci ont amené les observateurs à entreprendre une étude systématique de l'électroencéphalographie chez des sujets soumis à un traitement par l'I N H, en comparant les examens avant, pendant et après le traitement. Il semble que l'administration tant soit peu prolongée du médicament soit susceptible d'entraîner, dans certains cas, quelques modifications, d'ailleurs assez discrètes, des tracés, en l'absence de tout incident clinique neurologique ou psychique.

— Les troubles psychiques observés au cours du traitement par l'Isoniazide dans les trois cas que nous venons de relater ont été essentiellement éphémères et réversibles, la guérison intégrale étant survenue rapidement soit spontanément du fait de l'arrêt du traitement, soit à la suite d'une série d'électro-chocs.

Il existe cependant des exemples où les troubles mentaux consécutifs au traitement par l'I N H n'ont pas rétrocédé entièrement à l'arrêt de celui-ci et ont laissé des séquelles psychiques durables.

A. Hunter rapporte un cas dans lequel le traitement par l'Isoniazide pendant 4 mois fut suivi d'une psychose confusionnelle toxique aiguë laissant le malade, huit

semaines plus tard, avec un affaiblissement cérébral résiduel du type de Korsakof :

Il s'agit d'une veuve de 41 ans, sans aucun antécédent psychopathique, d'intelligence supérieure et membre de la Société de Tempérance, chez laquelle une tuberculose pulmonaire fut diagnostiquée en 1938 et un traitement sanatorial institué aussitôt, à la suite duquel elle vécut tranquillement chez elle jusqu'en 1952.

En avril 1952, à l'occasion d'une rechute, un traitement par l'Isoniazide fut institué aux doses journalières de 3 à 4 mg par kg, les seules manifestations toxiques étant des paresthésies dans les mains et les pieds et une perte de poids. Trois mois plus tard, la dose fut doublée et, compte tenu de la perte progressive de poids, peut être estimée à 8 à 10 mg par kg.

Deux semaines après, la malade présenta de l'insomnie, une perte d'appétit, de la confusion et un affaiblissement de la mémoire.

Le traitement fut continué néanmoins pendant une autre quinzaine au cours de laquelle on vit survenir rétention d'urine, constipation, tachycardie, fièvre, photophobie et surtout une psychose confusionnelle toxique avec tremblements, contractions cloniques des muscles et hyper-réflexie. Par sa désorientation, son comportement bizarre et ses hallucinations, la malade donnait l'impression d'une schizophrénie catatonique aiguë. La méningite tuberculeuse était exclue par l'absence de signes méningés et un liquide céphalo-rachidien normal. L'existence de paresthésies, de tremblements, de secousses musculaires cloniques indiquait un trouble nerveux toxique durant la phase aiguë. Ces signes neurologiques associés aux troubles mentaux, perte de la mémoire pour les récents événements, fabulation, désorientation dans le

temps plus encore que dans l'espace, aussi bien que son trouble émotionnel mis en évidence par sa suggestibilité accrue, affirmaient le diagnostic de psychose confusionnelle de Korsakof.

Les cas de psychose de Korsakof peuvent avoir une longue évolution, avec des améliorations plus nettes dans le domaine physique que dans le domaine psychique. Comme le substratum de cette psychose est le résultat des dommages organiques du système nerveux, beaucoup de cas ne peuvent jamais récupérer entièrement, particulièrement en ce qui concerne la mémoire, l'affectivité et le jugement. Dans le cas présent, la malade montra le maximum d'amélioration dans les premières semaines, alors qu'elle sortait de la phase aiguë. Physiquement, on pouvait la considérer comme guérie; mentalement, elle restait diminuée.

On peut se poser la question suivante : Est-ce que les dommages cérébraux auraient pu être évités si le traitement avait été supprimé plus tôt, dès la première apparition des signes sévères ? On peut le penser, car Rubin, en 1951, démontra que les deux manifestations caractéristiques de la toxicité de l'I N H chez le chien, lésions du foie et lésions du système nerveux, peuvent être réversibles « grâce à une cessation rapide du produit ».

Il faut donc surveiller étroitement les malades en traitement par l'Isoniazide du point de vue neuro-psychique et savoir interpréter comme des signes d'alarme des manifestations anormales, en particulier la confusion et l'affaiblissement de la mémoire.

— Avant de clore ce chapitre sur les accidents neuro-psychiques dûs à l'Isoniazide, nous nous permettons de retranscrire une lettre qu'un malade a fait insérer dans la revue médicale anglaise « The Lancet » et où il décrit avec

assez d'esprit les manifestations qu'il a observées sur lui-même au cours du traitement par l'I N H :

« L'Isoniazide », dit-il, « depuis qu'on le trouve à un prix abordable et qu'il est facile à administrer, est déjà très utilisé dans le traitement de la tuberculose et on ne lui a reconnu jusqu'à présent qu'une bien faible toxicité, si faible « qu'elle ne vaut même pas la peine qu'on en parle », a dit un médecin. Mais peut-être ses malades n'étaient-ils pas bavards ?... Quoi qu'il en soit, je proteste contre cette opinion et voici pourquoi :

» Après avoir reçu 25 gr. de streptomycine en association avec du P.A.S., j'eus des vertiges et on arrêta la streptomycine pour y substituer l'Isoniazide à la dose journalière de 6 mg par kg de poids, tout en continuant le P.A.S. Je devins apyrétique avec un pouls à 70-80 pendant plusieurs semaines et, à part un léger trouble gastro-intestinal dû au P.A.S., je me trouvais bien.

» J'étais confortablement étendu sur une chaise-longue sous un arbre, en train de lire le premier volume de l'« Histoire de la Médecine » de Sigerist, quand, à ma surprise, environ une heure après la première dose d'Isoniazide, je ressentis comme une crispation de tous mes nerfs. Tous les endroits où la strepto avait été injectée devinrent douloureux. J'éprouvais des paresthésies dans tout le corps avec une contracture musculaire généralisée. Mon pouls devint rapide et bondissant. Cet état s'accompagnait d'une incapacité complète de concentrer ma pensée sur les mystères de la Médecine dans l'antique Mésopotamie.

» Une période d'obnubilation suivit, qui dura jusqu'à l'injection de la dose suivante.

» Après un traitement de quelques jours, j'avais complètement perdu mon appétit et étais incapable de dormir

ni même de reposer sur mon lit, mon esprit sans cesse vagabond ne pouvait se fixer sur le même sujet. J'avais une image sensorielle étrange du monde extérieur; les arbres étaient plus verts, le ciel était plus bleu.

» La moindre contrariété prenait une importance considérablement exagérée. J'étais sujet à des accès de palpitations et, même au repos, à des extrasystoles alarmantes.

» Six jours après, j'avais tellement maigri que le traitement fut arrêté.

» J'aimerais rappeler aux responsables du traitement de la tuberculose que Keats écrivit ses meilleurs poèmes alors qu'il se mourait de cette maladie. A mon sens, il n'aurait jamais pu le faire sous l'influence de la chimiothérapie moderne. »

Signé : « UN MALADE. »

OBSERVATION

(due à l'obligeance du Médecin-Commandant FARGEOT)

Voici enfin l'observation d'un malade hospitalisé à l'Hôpital Militaire R. Picqué et qui, au cours d'un traitement par l'isoniazide, a présenté un délire aigu toxique qui s'est très rapidement dissipé à la suite de quelques électro-chocs.

M. Fernand C..., sergent-chef, âgé de 36 ans, sans antécédent psychopathique d'aucune sorte, est en congé de longue durée depuis 1946, pour tuberculose pulmonaire. Un pneumothorax droit est crée en novembre 1946 et régulièrement entretenu depuis.

Il ne reçoit aucun antibiotique jusqu'en janvier 1953. Les radiographies montrent un envahissement des deux champs pulmonaires avec des images micronodulaires disséminées dans les deux lobes supérieurs et les tomographies révèlent la présence d'excavations dans le sommet gauche.

Le 15 janvier 1953, on institue un traitement par le Rimifon à la dose de 5 comprimés par jour (250 mg.)

Le 9 février 1953, brusquement, le sujet qui jusque-là paraissait bien équilibré, fait un délire mystique qui nécessite son transfert dans le service de psychiatrie.

Vers 2 heures du matin, le sujet, en proie à une exaltation mystique, se rend à la chapelle de l'Hôpital vers laquelle il se sent irrésistiblement poussé, et se met à sonner la cloche pour annoncer la fin prochaine du monde. Il se rend ensuite au poste de garde de la section, réveille le planton et lui demande de jouer du clairon pour annoncer la même nouvelle.

A l'examen du sujet, on constate avec évidence l'existence d'un délire à thème mystique, à mécanisme intuitif.

« La fin du monde est proche... »
« Ils étaient 12 ce soir là et il en manquait un .. »
« Il y a Dieu le père... le Saint-Esprit... et je suis Dieu le fils ».

Mais le trouble essentiel réside, semble-t-il, dans la sphère hormo-thymique.

Il existe à la base de son état actuel un trouble subjectif de « l'éprouvé vital » difficilement communicable.

« Je ne peux pas vous dire... c'est extraordinaire ce qui m'arrive... ».

De plus anxiété diffuse devant l'extraordinaire état qu'il traverse et qu'il n'arrive pas à expliquer.

Il reste obstinément les yeux fermés, le bras replié sur son visage, se concentrant sur ses pensées et s'efforçant d'expliquer ce qu'il ressent.

— Le lendemain, même état. L'anxiété persiste. Opposition, refus d'alimentation. Il développe ses idées délirantes :

« Je vous reconnais — vous êtes Saint-Thomas. L'autre c'était Saint-Pierre — mais je ne les connais pas encore tous.»

Pas de signes méningés, fond d'œil normal.

— 6 jours plus tard, après 2 chocs, le malade commence à douter. Il comprend qu'il a pu être malade, mais ne fait pas une critique parfaite. Il n'arrive pas à faire cadrer les données de son expérience délirante primaire avec celles de la réalité logique.

« Je sais que je suis à Bordeaux; je sais qui je suis; je m'appelle Fernand C... Et pourtant... vous savez bien qui je suis. »

« Je vous l'ai dit l'autre jour — c'est difficile à dire; mais pourtant... »

On fait un troisième électro-choc qui n'amène pas de changement sensible, puis 2 autres, ce qui porte à 5 leur nombre total.

Après ces 5 électro-chocs, la guérison est complète. Le malade fait bien la critique maintenant de ce qui s'est passé. Il ne présente plus aucun élément délirant. Son comportement est tout à fait normal et on le renvoie en phtysiologie.

L'observation de ce malade est intéressante en montrant, d'une part, que le Rimifon est capable aux doses habituelles de provoquer l'apparition de troubles psychiques chez des sujets apparemment normaux jusque-là et dans le passé desquels on ne relève aucun antécédent d'une psychopathie quelconque révélateur d'une prédisposition à l'éclosion de désordres mentaux;

et d'autre part, que ces troubles psychiques, lorsqu'ils sont dépistés à leur début et traités correctement, sont rapidement réversibles et guérissent sans séquelles.

C. — TROUBLES AVITAMINIQUES ET ENDOCRINIENS

1° *I.N.H. et avitaminose P.P.*

Lorsque les troubles mentaux surviennent isolément au

cours d'un traitement par l'Isoniazide, on les rattache tout naturellement à une action neurotoxique directe du médicament. Mais lorsque ces troubles s'accompagnent de manifestations cutanées de type pellagroïde, il est difficile de ne pas retenir une avitaminose P.P. dans leur étiologie.

Le premier rapport d'un symptôme qui pouvait suggérer une avitaminose du groupe B durant le traitement par l'I.N.H. fut fait par PEGUM, en 1952, dont un malade se plaignit de « Burning Feet » (*), un symptôme qui avait été décrit comme ayant la signification d'une déficience en acide pantothénique.

De façon plus manifeste, le Dr. Mc CONNELL et le Dr. CHEETHAM ont rapporté l'observation d'un malade qui présenta au cours des trois premières semaines d'un traitement par l'I.N.H. des signes sévères de Pellagre.

Il s'agissait d'un homme âgé de 22 ans, sans antécédent quelconque d'une affection tuberculeuse ou mentale, chez qui fut porté en décembre 1950, le diagnostic de péritonite tuberculeuse, confirmé en mai 1951 par laparotomie et biopsie du péritoine. Malgré streptomycine et P.A.S., son état s'aggrava : Anorexie, vomissements, amaigrissement, douleurs abdominales, diarrhée.

— Le 28 juillet, on commence un traitement par l'Isoniazide à la dose de 200 mg. par jour en 2 fois (8 mg. par kg.). Il y eut peu de changement au début. Mais après une semaine de traitement, la diarrhée s'accentua, avec émission de 3 à 6 selles par jour.

— Le 10 août, le malade sembla déprimé et on nota que le dos de chaque main prenait un aspect rouge et dépoli.

(*) Pieds brûlants.

A partir de ce moment, son état mental s'affaiblit rapidement; il refusa bientôt de manger et devint incontinent.

— Le 17 août, le traitement par l'Isoniazide fut interrompu et un psychiâtre déclara que le sujet souffrait d'une réaction schizophrénique à forme catatonique, avec blocage de la pensée, dysharmonie entre les stimuli extérieurs et l'émotion ressentie, ambivalence, impulsions soudaines et hallucinations. Peu après apparurent des idées de suicide.

En même temps, la rougeur du dos des mains devint caractéristique de la pellagre et s'étendit symétriquement sur les poignets où existait une ligne de démarcation étroite avec la peau saine. On remarquait aussi une rougeur des ailes du nez et du sillon naso-génien.

Le malade était toujours incontinent et avait une diarrhée aqueuse importante.

— Le 20 août, on recommença un traitement par l'I.N.H. à la dose de 40 mg. par voie intra-musculaire plus 50 mg. per os, en association avec un complexe vitaminique B. injecté par voie intra-musculaire 2 fois par jour.

— 4 jours plus tard, les troubles mentaux avaient complètement disparu ainsi que la diarrhée, et les lésions des mains se blanchissaient.

— Le 1er septembre, les lésions de la peau avaient disparu à leur tour. L'état général du malade s'améliorait en même temps, avec une reprise de poids manifeste.

Pathogénie.

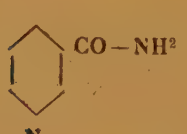
Il est possible que, lors de son admission à l'Hôpital, le malade souffrit déjà d'une avitaminose du groupe B, bien qu'il n'en présentat aucun signe et que son régime

avant l'admission lui apportat des vitamines en quantité suffisante, puisqu'il était enrichi par une préparation de protéines de lait riche en tryptophane et en acides aminés dont la transformation dans l'organisme aboutit à la production de nicotinamide ou vitamine P.P.

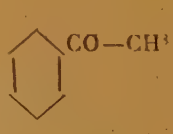
Quoi qu'il en soit, la production de cette vitamine dans l'intestin pouvait être déficiente à cause d'une altération de la flore bactérienne due au traitement par la streptomycine. Et de plus, l'absorption pouvait être elle aussi déficiente du fait de la diarrhée importante qui existait depuis le début de l'affection.

Malgré tout, c'est durant les trois premières semaines de traitement par l'Isoniazide qu'on vit se développer les signes d'une grosse déficience en acide nicotinique. Durant ce temps, les seuls remèdes administrés au malade étaient du Séconal, du fer intra-veineux et une préparation vitaminique ne contenant pas la vitamine P.P. Il paraît donc vraisemblable que l'Isoniazide a été la cause directe de la Pellagre. Mais par quel mécanisme ?

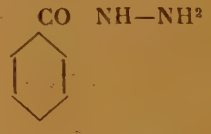
Pegum, en 1952, suggéra que l'Isoniazide pouvait bloquer l'action de la nicotinamide par un phénomène d'inhibition compétitive. On connaît d'ailleurs d'autres substances qui ont la même action (Wolley, 1945-1946), en particulier la 3-acétylpyridine qui, ainsi que l'Isoniazide, est semblable au point de vue structure chimique à la nicotinamide, différent d'elle seulement par la chaîne latérale du noyau pyridine.



Nicotinamide



3-Acétylpyridine



Isoniazide

La quantité d'Isoniazide qui peut entrer en compétition victorieusement avec la nicotinamide dans la formation des co-enzymes dépend, de par la loi de l'équilibre des masses, de leur concentration et de leur affinité relatives vis-à-vis du coenzyme. Comme les cas de pellagre caractérisés sont exceptionnels au cours du traitement par l'I.N.H. il est probable que l'affinité de l'Isoniazide pour le coenzyme est faible et que, s'il apparaît des troubles pellagroïdes, ils sont dus à un taux initial de nicotamide anormalement bas chez le malade. La plupart des malades traités par l'I.N.H. ayant un appétit vorace, il est probable qu'ils sont protégés de ces troubles carentiels par une absorption suffisante de vitamine P.P. Au contraire, le malade dont il est ici question faisait partie de la minorité des malades dont l'appétit reste médiocre et dont l'apport vitaminique peut être insuffisant.

Dans quelques cas de pellagre, on peut observer des réflexes exagérés et une difficulté au début de la miction. Il serait intéressant de savoir si l'apparition de ces troubles au cours d'un traitement par l'Isoniazide ne correspond pas à une diminution de l'appétit, ce qui serait un argument en faveur de la théorie exposée plus haut.

Quoi qu'il en soit, et en attendant que des recherches ultérieures soient menées, il serait sage de donner le complexe vitaminique B, à tous les malades recevant de l'Isoniazide et dont l'appétit reste médiocre.

2° *I.N.H. et cortico-surrénale.*

— L'action de l'Isoniazide sur le système endocrinien est importante, mais mal connue, car son étude nécessite beaucoup plus d'investigations cliniques et biologiques qu'il n'en a été faites jusqu'à présent.

— Tous les auteurs ont remarqué que l'action de l'Isoniazide sur le système nerveux est « cortico-surréno-mi-

métique » et que les effets euphorisants du médicament sont analogues à ceux qu'on observe au cours des traitements par la cortisone et l'A.C.T.H., c'est d'ailleurs pour cette raison que l'emploi de l'Isoniazide dépasse actuellement le cadre de la tuberculose et que son administration paraît symptômatiquement efficace dans certaines affections du type maladie de l'adaptation ou anorexie mentale. Une des modalités habituelles de cette action « cortico-surréno-mimétique » réside dans la stimulation de l'activité psychomotrice qui peut déterminer une insomnie importante chez de nombreux malades et, comnous l'avons vu, des accidents psychosiques chez quelques-uns.

— Mais, de plus, l'étude clinique du produit et de ses dérivés suggère, conjointement aux faits observés, l'addition aux effets de type corticosurrénal d'une stimulation corticale. En effet, on observe très souvent en cours de traitement par l'I.N.H., une chute du taux des éosinophiles sanguins pendant les quatre heures suivant l'administration de 200 mg. d'isonicotinyl hydraziné.

Cette chute des éosinophiles est modérée, de 25 à 50 %, mais presque constante, pour Delay, Lainé et Buisson.

D'autre part, les premiers résultats de ces mêmes auteurs semblent confirmer l'existence d'une augmentation du taux d'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes.

Parallèlement à ces recherches, des auteurs italiens, Besta B., Valenti S. et Lenti R., ont étudié l'influence de l'Isoniazide sur l'écorce surrénale par des dosages urinaires des 17-cétostéroïdes et des 11-oxycorticoïdes chez des tuberculeux en traitement. Ils ont pu mettre en évidence un résultat généralement uniforme : Au cours des premières semaines, augmentation parallèle de l'androgénurie et des métabolites urinaires oxygénés en C^{11}. On

observé ensuite une chute progressive des 17-cétostéroïdes, tandis que les 11-oxycorticoïdes se maintiennent à leur taux initial.

Après le second mois environ, les 17-cétostéroïdes tendent à revenir à leur valeur initiale.

Une éventuelle atteinte hépatique due à l'I.N.H. peut être responsable de ces modifications, mais surtout, on doit interpréter la chute des 17-cétostéroïdes comme un mécanisme qui compense la production durable des 11-oxycorticoïdes, d'autant plus que le radical hydrazinique C—NH—NH^2 s'est révélé expérimentalement capable de bloquer dans l'anneau cyclopentophénantrénique les cétogroupes en position 3 et 17 (typiques des minéralocorticoïdes et des androcorticoïdes) tandis que le cétogroupe en position 11 (typique des glucocorticoïdes), ne subit pas une semblable action.

D. — TOXICITE POUR LE FOIE ET POUR LE REIN

1° *Toxicité pour le foie.*

Expérimentalement, on avait observé une atteinte hépatique chez les rats et les chiens au cours de l'administration des dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique. Les expériences de Rubin avaient particulièrement démontré que chez le chien les deux manifestations principales de la toxicité de ces produits étaient les convulsions et l'ictère qui survenaient pour des doses de 25 mg. par kg. et par jour de Rimifon au bout de 2 à 4 semaines.

L'examen histologique du foie montrait souvent également, même pour des doses moyennes, une discrète dégénérescence graisseuse du parenchyme hépatique. En fait les modifications notées au niveau du foie chez les chiens

et les rats qui recevaient le dérivé isopropylique pouvaient être en partie le résultat d'un dépôt pigmentaire augmenté, dû à la destruction accélérée des globules rouges du sang.

Chez quelques malades traités par le Rimifon, le test à la céphaline est devenu positif de façon anormale. Pour des doses comparables, cette certitude biologique d'une atteinte hépatique est apparemment plus fréquente et plus prononcée chez les malades traités avec le Rimifon que chez ceux qui sont traités avec le Marsilid. Un malade traité avec 15 mg. par kg. de ce dernier médicament, a présenté les signes d'une légère atteinte hépatique, quand le foie a été examiné histologiquement.

On peut dès à présent affirmer que plus il y aura de malades en traitement et plus les doses administrées seront élevées, plus seront fréquents les cas d'hépatite avec ou sans ictère.

Et pourtant, dans le cas de plusieurs malades porteurs d'une affection hépatique grave telle qu'une cirrhose ou une amylose, le traitement par l'Isoniazide n'a eu aucun effet fâcheux. Il doit donc exister une sensibilité particulière individuelle à l'I.N.H. vis-à-vis de sa toxicité pour le foie.

2° *Toxicité pour le rein.*

Bien que l'albuminurie et la présence de cylindres dans le sédiment urinaire aient été notés chez des malades tuberculeux en cours de traitement par l'Isoniazide, il n'est pas certain que ceci soit un effet direct du médicament. De telles éventualités sont sporadiques et sans rapport avec la dose administrée.

Chez les malades en traitement par l'I.N.H. qui ont une insuffisance rénale, la fréquence des réactions toxi-

ques du système nerveux est plus grande, spécialement quand on emploie de fortes doses.

On a cité quelques exemples de malades qui après un traitement par l'Isoniazide ont eu un chiffre d'azote non protéique anormalement élevé dans le sérum sanguin. Mais ces cas sont rares, et la plupart du temps, le traitement semble bien toléré par le rein.

Cependant, il semble prudent d'employer des doses relativement faibles chez les malades qui ont une insuffisance rénale, excepté dans les cas où les concentrations sanguines peuvent être suivies.

Enfin, il est intéressant de noter que l'I.N.H. réduit la liqueur de Fehling et qu'étant donné l'importance de l'excrétion urinaire, cette réduction peut prêter à confusion avec une glycosurie vraie.

E. — ACCIDENTS SANGUINS

1° *Modifications des éléments figurés du sang et de la moelle osseuse.*

— *Au niveau du sang.*

Le trouble majeur signalé par beaucoup d'auteurs est une anémie.

Les isonicotinylhydrazines ont une action hémolytique similaire, quoique moins prononcée, de celle exercée par la phénylhydrazine et par l'acétylphénylhydrazine, qui ont la propriété de détruire rapidement les globules rouges du sang et ont été employées dans le traitement de la polyglobulie essentielle à la dose de 25 à 200 mg. par jour pendant de longues périodes (jusqu'à 7 ans).

On a observé à la fois chez les malades et chez les ani-

maux d'expérience que le dérivé isopropylique (Marsilid) est plus actif à cet égard.

La baisse légère du taux de l'hémoglobine observée chez les malades traités par les isonicotinylhydrazines pendant 3 à 6 semaines s'arrête spontanément et tend à disparaître par la suite malgré la continuation du traitement. Cependant, si la dose de Marsilid atteint 8 mg. par kg. de poids, il peut se produire une chute plus marquée et plus durable du taux de l'hémoglobine.

En ce qui concerne les globules blancs, les seules modifications observées consistent heureusement en une augmentation de leur nombre total et en une éosinophilie transitoire. Des malades atteints d'anémie à hématies falciformes, ont enduré le traitement par l'I.N.H. sans difficulté.

Il est à remarquer que la fréquence des troubles nerveux au cours de ce même traitement est plus grande chez les malades anémiques.

Plusieurs auteurs italiens se sont intéressés aux modifications de l'hémocromocitométrie et de la formule leucocytaire sous l'influence des isonicotinylhydrazines et ont exposé leurs observations au cours des différentes réunions scientifiques tenues dans toute l'Italie.

— Carpi, à la Société Lombarde de Sciences Médicales et Biologiques, a communiqué après 50 jours d'expérimentation, une information selon laquelle il aurait noté une diminution passagère du nombre des leucocytes.

— Castelli, au contraire, dans la même réunion, annonçait une augmentation fréquente de la leucocytose et l'apparition parfois d'une légère éosinophilie.

— Festa, attira l'attention sur une diminution légère du nombre des globules rouges au cours de la 1re semaine

du traitement, avec un retour progressif à la normale durant les 2e et 3e semaines, tandis que l'éosinophilie, diminuée d'abord, s'accroît ensuite au rythme de l'amélioration générale.

— Vignalo-Palombella insista aussi sur la diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine qu'il avait observée durant les 15 premiers jours de traitement.

— Del Porto et Albertucci, après avoir suivi 24 malades en traitement par l'I.N.H., sont arrivés aux conclusions suivantes :

a) Les globules rouges augmentent chez ceux qui s'améliorent, diminuent chez ceux qui s'aggravent. Si leur nombre diminue au début du traitement, c'est l'indice d'un cas grave où la réaction individuelle est plutôt lente.

b) La permanence ou la disparition d'une leucocytose est d'un mauvais pronostic, particulièrement si elle est associée à une neutrophilie.

c) Au contraire le médicament a une action favorable si la formule et la numération globulaire sont normales, et plus encore si on note la disparition d'une éosinophilie qui se maintient par la suite.

Ces auteurs concluent de leurs observations que le médicament n'influe pas directement sur le sang, mais indirectement à travers l'évolution de la tuberculose.

Saneshige Ata et Kazuo Tanaka de l'Université de Nogoya, au Japon, étudiant l'effet de vitamines variées sur la toxicité de l'Isoniazide,ont trouvé que la vitamine B_{12}, employée actuellement dans le traitement des anémies macrocytaires, diminue la toxicité du médicament, alors qu'au contraire la vitamine B_6 l'augmente.

Après avoir déterminé la dose mortelle d'I.N.H. chez la souris, qui est approximativement de 175 mg. par kg., ils

ont administré à cet animal par voie sous-cutanée 300 γ par kg. de vitamine B_{12} trente minutes après l'I.N.H., et ont vu la dose mortelle s'élever à 245 mg. par kg.

D'où l'intérêt en thérapeutique humaine, de donner cette vitamine B_{12} aux malades en traitement par l'Isoniazide, quand on redoute, chez eux, l'apparition de troubles toxiques, en particulier d'une anémie, bien que les anémies observées ne soient pas macrocytaires du type Biermer, mais s'accompagnent le plus souvent d'une réduction parallèle du pourcentage d'hémoglobine.

— *Au niveau de la moelle.*

Devant l'existence et l'importance parfois des modifications sanguines périphériques qui ont été observées au cours d'un traitement par l'I.N.H., en particulier la chute remarquable du nombre des hématies après la première semaine, les auteurs italiens B. Besta et G. de Simoni ont été amenés à faire des recherches sur la moelle osseuse de tuberculeux traités par ce médicament pour essayer de savoir si cette diminution globulaire était due à une atteinte passagère ou permanente de la moelle ou bien à un phénomène hémolytique.

Ils ont observé 22 malades affligés de formes diverses de tuberculose pulmonaire, chez lesquels on pratiqua, avant de commencer le traitement par l'Isoniazide, des biopsies de la moelle. Malheureusement, 12 seulement de ces malades permirent par la suite d'effectuer de nouveaux contrôles biopsiques. Ceux-ci ont été faits dans 4 cas après 10 jours de traitement et dans les 8 autres cas 50 à 60 jours après.

Ils ont abouti aux conclusions suivantes :

1° Diminution du rapport leuco-érythrocytaire;

2° Léger trouble dans le rythme d'émission dans le sang

périphérique des éléments mûrs de la série rouge de la moelle osseuse.

3° Retour à la normale du rapport leuco-érythrocytaire et régression du trouble d'émission périphérique des éléments de la série rouge de la moelle osseuse après la suspension du traitement.

Le Dr. Ann Ferguson a rapporté récemment le cas d'un enfant chez lequel est apparue une agranulocytose après 3 mois de traitement par l'Isoniazide pour méningite tuberculeuse, à la dose journalière de 8 mg. par kg. de poids. L'enfant présenta à 2 reprises en cours de traitement des infections cutanées localisées de nature staphylococcique qui disparurent, la première fois sous l'action de la pénicilline, la seconde spontanément, sans s'être accompagnées de modifications de la formule sanguine. Mais au cours de la 14e semaine de traitement, il se produisit une grave récidive de la lésion cutanée staphylococcique avec un fléchissement de l'état général. L'examen du liquide céphalo-rachidien exclut une rechute de la méningite, mais la numération globulaire et la formule leucocytaire montrèrent une leucopénie à 4.900 avec seulement 1 % de neutrophiles. Le nombre des globules rouges était normal, ainsi que le taux de l'hémoglobine et le nombre des plaquettes.

On interrompit aussitôt le traitement par l'Isoniazide et on administra auréomycine et pénicilline. L'état du malade s'améliora cliniquement dans les 24 heures et 2 jours plus tard la moelle osseuse montrait une activité granulopoiétique avec un pourcentage de neutrophiles qui s'élevait progressivement dans le sang. Par la suite les progrès furent satisfaisants et la guérison survint.

Il est probable que cette manifestation toxique est en rapport avec l'administration prolongée de doses impor-

tantes d'Isoniazide, puisque l'arrêt de ce traitement a entraîné la rétrocession des troubles.

2° *Modifications de la crase sanguine.*

Beaucoup d'auteurs ont souvent noté des modifications de la crase sanguine au cours de traitements à l'Isoniazide :

Augmentation des temps de saignement et de coagulation;

crachats hémoptoïques;

épistaxis, gingivorragies;

augmentation de la quantité et de la durée des règles;

vaso-dilatation brutale des extrémités ,etc...

Au cours d'examens systématiques pratiqués à Feuillasse chez des malades en traitement depuis au moins trois mois, on a trouvé des taux de prothrombine nettement abaissés.

— *Purpuras.*

Les observations de purpura sont assez fréquentes et nous n'en citerons que trois, dont une a été observé personnellement dans le service de Clinique Médicale du Professeur Aubertin.

a) Le Dr. Collins du London Chest Hospital rapporte le cas d'un homme âge de 34 ans, atteint de tuberculose traitée par streptomycine, P.A.S. et Rimifon à la dose de 50 mg. 4 fois par jour et qui présenta après 1 mois de ce traitement combiné un purpura sèvère et impressionnant des membres et du tronc, accompagné de manifestations inflammatoires au niveau des grosses articulations. En même temps, une atteinte rénale était révèlée par la présence dans les urines d'albumine, d'hématies en grand

nombre et de cylindres granuleux. Les épreuves d'exploration de la crase sanguine étaient sensiblement normales, ainsi que la formule leucocytaire et l'urée sanguine.

Avec l'interruption du traitement par l'Isoniazide, une amélioration des manifestations cutanées et articulaires se manifesta, et lorsqu'on essaya de reprendre ce traitement 10 jours plus tard, il y eut une recrudescence des signes antérieurs. Tout traitement fut alors suspendu pendant 3 semaines. Les phénomènes articulaires disparurent et le rash purpurique diminua d'intensité de jour en jour. Au bout de ce temps, un deuxième essai de reprise du traitement par l'I.N.H. fut suivi encore une fois d'une flambée aiguë de tous lees symptômes précédents.

Ce purpura symptômatique est donc sans aucun doute possible dû à un effet toxique de l'Isoniazide.

b) MM. Piéchaud, Tessier, Nappée et Labrousse ont rapporté le cas d'un purpura cérébral mortel au cours d'un traitement à l'Isoniazide.

Il s'agissait d'un homme de 48 ans, atteint de tuberculose pulmonaire avec caverne du sommet droit traitée successivement par collapsus médical imparfait; puis streptomycine (60 gr.) plus P.A.S., enfin thoracoplastie.

Devant la persistance d'une cavité résiduelle dans le moignon pulmonaire et d'une fébricule le soir, on administre au malade de l'Isoniazide à la dose de 5 mg par kg de poids. Ce produit est mal supporté et entraîne l'apparition, au bout d'une quinzaine de jours, d'éléments purpuriques au niveau des malléoles, qui font supprimer le traitement. On donne des antihistaminiques. Quatre jours plus tard, le malade éprouve de la somnolence et une certaine obnubilation et, brusquement, dans la nuit du cinquième jour, survient un ictus mortel après ébauche d'hémiplégie droite.

L'autopsie montre un œdème cérébral important avec des suffusions sanguines nettes à gauche. Les coupes montrent un purpura cérébral étendu à l'ensemble du cerveau et leur examen histologique met en évidence « des dépôts dans les zones voisines des méninges et proches des formations choroïdiennes. »

Ce purura cérébral et cutané ne s'est accompagné d'aucune modification de la crase sanguine, le taux de prothrombine n'ayant pas été pratiqué cependant.

En résumé : cet accident purpurique mortel « est apparu sans modification de température, en l'absence de toute poussée évolutive, de tout phénomène infectieux, au cours d'un traitement à l'Isoniazide à l'exclusion de tout autre médicament, chez un malade qui, jusqu'alors, n'avait jamais présenté d'accidents de ce genre. »

Avant de faire les constatations anatomiques, les auteurs qui ont observé et décrit ce purpura avec exitus ont pensé d'abord qu'il s'agissait soit d'une hémorragie méningée par toxines bacillaires, soit d'une hémorragie cérébro-méningée due à l'existence d'une masse tumorale du type tuberculome, soit à une hémorragie méningée par trouble de la crase sanguine, soit enfin à un début de tuberculose suraiguë du nicraxe.

En réalité, ils ont reconnu, à l'autopsie, un œdème cérébro-méningé avec purpura cérébral et ont cru pouvoir incriminer l'Isoniazide, sans pouvoir expliquer la sédimentation vraisemblable de l'INH à proximité des plexus choroïdes.

Les mêmes auteurs ont insisté sur l'existence d'une sensibilisation générale et locale de l'organisme à l'Isoniazide. Chez un deuxième malade atteint de purura, ils ont constaté la positivité d'une intra-dermo réaction à l'INH par rapport à deux groupes de témoins, l'un non traité à

réaction négative, l'autre en cours de traitement présentant déjà un léger état de sensibilisation. On peut donc avancer que chez les malades allergiques (asthmatiques, par exemple) l'Isoniazide trouve un terrain favorable pour créer des accidents graves, et que chez eux, par conséquent, il faudra exercer une surveillance attentive au cours du traitement.

— *Hémorragies diverses.*

En plus des petits accidents sans gravité que nous avons énumérés au début de ce paragraphe comme pouvant survenir au cours du traitement par l'Isoniazide, à savoir épistaxis, gingivorragies, ménorragies, etc., on constate parfois l'apparition d'accidents hémorragiques plus graves chez les malades traités à l'I N H.

Ainsi, la survenue d'hémoptysie a été signalée par plusieurs auteurs et peut faire envisager l'arrêt de la thérapeutique.

A l'Hôpital des Enfants Assistés, on observe beaucoup plus d'accidents hémorragiques au cours des ponctions pratiquées par voie lombaire ou par voie sous-occipitale depuis l'introduction de l'Isoniazide dans le traitement de la méningite tuberculeuse. Nous n'en voulons pour preuve que les trois observations qui seront rapportées un peu plus loin. Il est cependant parfois très difficile de distinguer la part qui revient à chacun des trois antibiotiques employés, à savoir P.A.S., streptomycine et Rimifon, dans l'étiologie de ces accidents hémorragiques, car on les emploie pratiquement toujours en association.

Il semble encore plus difficile de préciser le rôle du médicament dans l'apparition de réactions focales telles que réaction exsudative pleurale, péricardique ou parenchymateuse, parfois avec épanchement hématique dans les séreuses.

OBSERVATION I

Ch.... Nicolas, 48 ans.

Purpura chez un malade atteint de granulie pulmonaire traitée par streptomycine, P.A.S. et Rimifon.

Malade entré au sanatorium de Feuillasse en mai 1952, pour une miliaire tuberculeuse et qui y a reçu le traitement suivant :

Streptomycine (2 gr. par jour), P.A.S. en perfusions intraveineuses et Rimifon (6 comprimés par jour).

Après un mois de traitement, apparition d'un syndrome complexe fait de manifestations :

— Articulaires : les articulations des chevilles, des genous, des coudes, des poignets et des doigts sont tuméfiées et douloureuses. Le malade est impotant et ses articulations sont en position antalgique.

— Sangunes : de nombreuses pétéchies siègent au niveau des membres, et particulièrement au niveau des membres inférieurs, quelques éléments sont observés au niveau du thorax. Ils sont de taille variable, se réunissant parfois pour former des plaquarts ecchymotiques, ne s'effaçant pas à la pression.

— Digestives : vomissements très fréquents, bilieux, fétides; diarrhée noirâtre.

L'état général est mauvais avec un amaigrissement rapide de 8 kg.

On décide son transéat dans le service de clinique médicale du Professeur Aubertin, devant la persistance de ces troubles.

A son entrée à l'Hôpital, le malade présente un signe du lacet positif, un temps de saignement à 6 minutes, un temps de coagulation à 15 minutes; le taux de prothrombine est à 100 %; plaquettes : 280.000.

— En résumé, il s'agit d'un bacillaire traité par l'association

Strepto

P.A.S.

Rimifon

et qui après 3 mois de traitement a présenté un purpura intense avec arthralgies et hémorragies digestives, sans qu'on puisse relever dans ses antécédents aucune manifestation permettant de les y rattacher.

— *Evolution :*

Dès son entrée à l'hôpital, le traitement suivant est prescrit :

Arrêt des antibiotiques;

K thrombyl, solurutine;

Laroscarbine, extraits hépatiques;

Régime déchloruré.

On assiste à une disparition progresive du purpura et des troubles digestifs. Les arthralgies persistent.

Les cuti-réactions pratiquées avec chacun des antibiotiques sont négatives.

On reprend la streptomycine à la dose de 1 gr. par jour en 2 fois, mais on assiste aussitôt à la réapparition du syndrome purpurique. L'arrêt de ce traitement, le fait regresser à nouveau très rapidement.

T.S. : 4 min.; T.C. : 12 min. Lacet négatif.

La streptomycine est reprise à doses croissantes sous couvert de petites transfusions, de solurutine et de phénergan. La dose de 1 gr. 50 fait réapparaître l'éruption pétéchiale.

T.C. : 13 min. Signe du lacet positif.

L'arrêt de la streptomycine laisse persister le syndrome purpurique.

L'aggravation radiologique et biologique de la bacillose pulmonaire commande néanmions la reprise d'un traitement antibiotique.

Le P.A.S. en perfusion intra-veineuse à petites doses progressives n'entraîne l'apparition d'aucun élément pétéchial nouveau. Les doses normales sont donc reprises sans inconvénient.

Le Rimifon est à son tour administré à doses progressivement croissantes. 4 jours après, la dose de 1 comprimé de 50 mg. coïncide avec la réapparition d'une poussée purpurique des membres inférieurs commandant l'arrêt du traitement.

Le malade reste sous P.A.S. sans présenter de nouvelle poussée purpurique.

Deux mois plus tard, la reprise prudente et progressive du Rimifon semble parfaitement supportée.

Devant cette observation, on ne peut refuser une étiologie médicamenteuse à l'apparition du purpura, puisque celle-ci était contemporaine de l'administration des antibiotiques et disparut avec l'arrêt de ceux-ci.

L'emploi séparé des trois antibiotiques a permis d'éliminer le rôle du P.A.S. dans l'apparition de ce syndrome sans que l'on puisse apprécier de façon absolue la part qui revient à la streptomycine et celle qui revient au Rimifon.

OBSERVATION II

(due à l'obligeance

du Professeur FONTAN et du Docteur VERRIN)

R..., Lyda, 9 ans.

Hématobulbie mortelle dans le cas d'une méningite tuberculeuse traitée par streptomycine et Rimifon.

La malade entre dans le service du Professeur Fontan, le 5 décembre 1952, envoyée par le Professeur Verger pour méningite tuberculeuse.

Le début remonte à huit jours et le traitement jusqu'ici a été purement symptômatique.

On ne relève dans les antécédents personnels de la malade aucune manifestation tuberculeuse. Une sœur aînée est décédée à 2 ans 1/2 de méningite tuberculeuse.

A son entrée à l'hôpital, une ponction lombaire confirme le diagnostic et un traitement est immédiatement institué.

— Traitement général :

Strepto I.M.	1 gr.
P.A.S. sc.	7 gr. 50
Rimifon per os	125 mg.
Disulone per os	20 mg.

— Traitement local :

P. L. avec

Strepto	40 mg.
Rimifon	20 mg.

S. O. avec

Strepto	20 mg.
Rimifon	10 mg.

Evolution :

A la fin du 2e mois de traitement, l'amélioration clinique et biologique semble peu marquée.

— Le 19 février, à la suite d'une ponction sous-occipitale qui ramène un liquide clair et non hypertendu, la malade se plaint de violentes céphalées et se met aussitôt à vomir, elle entre ensuite progressivement dans le coma. Quelques heures plus tard l'état est alarmant avec pauses respiratoires. Une P. L. ramène un liquide hématique incoagulable. Aussitôt après, la malade devient cyanosée et se met en apnée. Son état nécessite la mise en poumon d'acier. Le lendemain, la malade reste dans le coma; le visage est froid, le pouls rapide, petit et filant; la température est à 39°. Il existe une mydriase bilatérale. De plus on note une certaine contracture. On installe un sérum glucosé I. V. avec tonicardiaques. L'état comateux persiste. Une trépanation et une ponction ventriculaire sont pratiquées par le Professeur Pouyanne, qui retire un liquide clair, très hypertendu. Le coma reste complet, mais les signes végétatifs s'améliorent. Une nouvelle ponction ventriculaire est pratiquée dans l'après-midi qui retire un liquide assez clair, moins hypertendu.

Le pouls est misérable, Une nouvelle perfusion est installée en fin d'après-midi.

— Le 21 février, vers 23 heures, exitus.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Discussion :

Il semble s'agir d'une hématobulbie apparue au cours du traitement d'une méningite φ par strepto et Rimifon. I.R.

Trois hypothèses sont à discuter :

Rimifon ? Strepto ? Rupture d'artérite ou de phlébite cérébrale.

OBSERVATION III

(due à l'obligeance
du Professeur FONTAN et du Docteur VERRIN)

Es... Annie, 9 ans.

Hémorragie méningée importante dans un cas de méningite tuberculeuse traitée par streptomycine et Rimifon.

La malade entre dans le service du Professeur Fontan, le 24 septembre 1952, pour signes méningés et ptosis de la paupière gauche.

La P. L. montre un liquide clair et hypertendu contenant :

glucose	0,40
albumine	1,60
chlorures	6,1
éléments	140

L'examen du F. O. montre une hyperhémie sans œdème de la papille.

On institue le traitement suivant :

— Traitement général :

Strepto	0 gr. 60
Rimifon	150 mg.
P.A.S.	7 gr. 50
Disulone	

— Traitement local :

P. L. avec

Strepto	50
Rimifon	20

S. O. avec

Strepto 25

Rimifon 10

Evolution :

Au cours du premier mois, l'état général s'améliore progressivement, les P. L. sont bien supportées, à l'exception de deux incidents bénins (vomissements passagers) survenus à la suite de sous-occipitales.

— C'est au cours du 2e mois de traitement que survient un incident grave. Des signes cliniques importants de réaction méningée font pratiquer une P. L. qui ramène un liquide sanglant.

L'enfant est comateuse, se cachectise et vomit tout ce qu'elle prend. Les vomissements continueront alors que l'importante hémorragie méningée disparaît en 15 jours, ainsi qu'une poussée thermique transitoire.

Les vomissements s'arrêtent de façon paradoxale lorsqu'on fait de la prostigmine pour lutter contre la constipation.

On arrête le traitement par le Rimifon I.R. sans l'interrompre par voie générale et les accidents hémorragiques ne se reproduisent plus jusqu'à la fin du traitement.

Discussion.

Il paraît s'agir d'une hémorragie méningée liée à un trouble de la crase sanguine et non à la ponction, comme le suggère d'une part l'existence d'hémorragies rétiniennes contemporaines de cet accident et d'autre part la chute du taux de prothrombine à 30 %.

Dans ce cas comme dans le précédent, il semble qu'on puisse rattacher les troubles de la crase sanguine à une cause médicamenteuse.

Le Rimifon semble devoir être incriminé dans la génèse de ces troubles, sa suppression dans le traitement local ayant coïncidé avec l'arrêt de l'hémorragie meningée, malgré la continuation de la streptomycine par voie intra-rachidienne.

OBSERVATION IV

Pa... Jacques, 19 ans.

Hématurie macroscopique dans un cas de méningite tuberculeuse traitée par streptomycine et Rimifon.

Le malade entre dans le service de clinique des maladies infectieuses du Professeur Aubertin pour méningite tuberculeuse dont le début remonte à une dizaine de jours.

Le passé bacillaire du malade est chargé et il a déjà reçu de fortes doses de streptomycine.

A son entrée sont pratiqués :

— un examen de F.O. qui est négatif;

— une P.L. qui donne issue à un liquide clair, contenant :

albumine ..... 1 gr.

glucose ..... 0 gr. 50

chlorures ..... 6 gr. 90

éléments ..... 64 dt 30 % de lymphocytes.

Pas de B.K. à l'examen direct, mais ensemencement positif.

Mise en œuvre du traitement suivant :

— par voie intra-rachidienne :

strepto ..... 100 mg.

Rimifon ..... 50 mg.

— par voie intra-musculaire :

strepto ..... 2 gr.

— par voie intra-veineuse :

sérum salé ..... 3 litres pro die

Ce traitement est poursuivi pendant 1 mois entraînant une

amélioration progressive du sujet.

Le Rimifon par voie intra-rachidienne est supprimé et sera administré par voie orale à la dose de 250 mg. par jour.

Une exploration de la crase sanguine est alors pratiquée qui montre :

— test à l'héparine sensiblement normal;

— prothrombine : 80 %;

— temps de coagulation : 10 min.;

— signe du lacet négatif;

— plaquettes : 320.000.

Un mois plus tard, le malade présente un épisode digestif fait de nausées et vomissements bilieux matinaux et constipation. L'examen révèle un point vésiculaire et une corde colique.

Une semaine plus tard, on supprime le Rimifon per os et on commence à l'administrer en perfusion sous-cutanée avec le sérum φ à la dose de 100 mg.

Le lendemain, apparition d'une importante hématurie macroscopique avec caillots au fond du bocal.

On arrête le Rimifon.

Les examens de laboratoire pratiqués à cette date montrent :

— dans les urines :

albumine 0,33;
rares leucocytes;
nombreuses hématies;
pas de cylindres;
quelques bacilles gram. - type coli;

— dans le sang :

azotémie de 0,49.

La suppression du Rimifon s'accompagne de la cessation de l'hématurie.

Trois jours plus tard, on note un abaissement considérable du taux de prothrombine (36 %), avec allongement du temps de coagulation (16 min.).

Le lendemain, le taux de prothrombine est à 40 %; le temps de coagulation à 14 min. L'azotermie est à 0,39.

L'analyse d'urine est peu modifiée par rapport à la précédente, sinon la présence d'hématies moins nombreuses.

Discussion.

A l'occasion de cet accident hématurique survenu dans les circonstances que l'on sait, trois hypothèses sont à envisager vis--à-vis de son origine :

1° Colibacillose banale avec syndrome entéro-rénal? La présence de germes gram— dans les urines type coli, l'existence d'une constipation opiniâtre avec corde colique permet d'y faire penser. Néanmoins, les formes hématuriques de la colibacillose banale sont relativement peu fréquentes.

2° Tuberculose rénale ? mais il n'y a pas de B.K. dans les urines. Nous ne pouvons donner encore actuellement le résultat de l'ensemencement ni de l'inoculation au cobaye de l'urine qui ont été pratiqués.

3° Rimifon? en faveur de cette hypothèse, plaident deux arguments :

— l'un clinique : Apparition d'une hématurie après administration sous-cutanée de Rimifon;

— l'autre biologique : Modifications importantes de la crase sanguine survenues au cours du traitement, alors que les épreuves d'exploration de celle-ci étaient parfaitement normales dans les débuts de celui-ci.

CONCLUSIONS

Nous venons de passer en revue un certain nombre d'intolérances et d'accidents qui peuvent se présenter au cours d'un traitement par l'Isoniazide. Bien que ce produit soit, en général, bien toléré par l'homme aux doses thérapeutiques et que les troubles observés soient le plus souvent bénins et passagers, ne justifiant pas l'arrêt du traitement, l'éventualité possible de complications plus sévères impose néanmoins une attitude prudente dans l'administration de ce médicament, surtout chez les sujets qui semblent devoir y être particulièrement prédisposés, et une surveillance attentive du malade dans le but de déceler le moindre symptôme ayant la signification d'un signe d'alarme sur lequel on se basera pour arrêter purement et simplement le traitement par l'I N H ou pour lui adjoindre une thérapeutique symptomatique.

C'est ainsi qu'il faudra faire preuve de prudence et se limiter aux doses moyennes d'Isoniazide chez les sujets âgés, les malades anémiés ou ayant un mauvais fonctionnement rénal, ainsi que chez les bacillaires à passé mental chargé, puisqu'il est démontré que les accidents nerveux en particulier sont plus fréquents et plus graves chez ceux-là.

De même, la possibilité d'une réaction tuberculinique exagérée sous l'influence du traitement nécessite l'utilisation de faibles doses lorsqu'il s'agit de tuberculeux qui ont une tendance à présenter des réactions allergiques telles que de l'asthme, par exemle.

Des précautions spéciales seront observées dans l'administration, concomittente à celle d'I N H, de médicaments adrénergiques, hypnotiques et anesthésiques, générateurs parfois eux aussi d'accidents nerveux.

Il sera sage, enfin, d'administrer préventivement aux malades traités par l'Isoniazide une préparation vitaminique comprenant d'une part la vitamine B^{12} qui, expérimentalement, diminue la toxicité du produit, et, d'autre part, la vitamine P P qui est souvent en cause dans la pathogénie de certaines manifestations cutanées et psychiques, en particulier chez les tuberculeux qui, malgré l'I N H, conservent un appétit médiocre.

En présence des signes mineurs d'une réaction toxique, instituer un traitement symptomatique :

— Phénobarbital et surtout Eunoctal dans les signes d'excitation nerveuse centrale (céphalées, insomnie);

— Néostigmine dans la constipation;

— Coagulants dans les saignements peu importants.

Interrompre le traitement enfin dans les manifestations sévères d'intoxication, en particulier :

— dans les polynévrites, plus ou moins caractérisées, dont le signe d'alarme est constitué par les paresthésies;

— dans les troubles psychiques grave, qui peuvent évoluer vers un syndrome de Korsakof si l'on ne prend pas garde à deux manifestations qui les font pressentir : la confusion et la défaillnace de la mémoire;

— dans les troubles graves de la crase sanguine, en présene d'un purpura évident ou d'une hémorragie sévère

« En conclusion de ces cas particuliers, nous tirons des règles prophylactiques plus générales : chez nos bacillaires traités à l'Isoniazide, explorons la fragilité vasculaire,

évaluons le taux de prothrombine et ne faisons jamais fi des moindres signes d'intolérance. Les événements évoluent parfois très vite. Ne suivons pas la politique de facilité qui consiste à imbiber les tuberculeux de drogues encore insuffisamment étudiées, sans une surveillance sérieuse du patient en traitement. »

Il fallait que nous fassions le tour de la question, c'est pourquoi nous avons étudié un à un tous les motifs pour lesquels on devait se méfier de l'Isoniazide. Mais cette accumulation forcée de griefs risque bien d'avoir jeté le discrédit sur ce médicament dans l'esprit de nos lecteurs en le faisant apparaître sous les traits d'un épouvantail affreux revêtu d'oripeaux, et nous voulons terminer, au contraire, sur une note d'optimisme, en rendant au Rimifon la parure éclatante que nous avons paru vouloir lui ôter quelques instants, car s'il est vrai que, dans un très petit nombre de cas, il donne lieu à des intolérances et même à des accidents, il n'est pas moins vrai qu'en règle générale le remède est parfaitement supporté par les malades et mérite de garder la place prépondérante qu'il a acquise dans l'arsenal thérapeutique antituberculeux.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Pour le Doyen.*
le 17 Juillet 1953,
L'Assesseur,
R. SIGALAS

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
E. AUBERTIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 20 Juillet 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

ROBITZEK (E.H.), SÉLIKOFF (I.J.), ORNSTEIN (G.G.). — Chemothérapy of human tuberculosis with hydrazine dérivatives of isonicotinic acid. *Quart. Bull. Sea View hosp.*, U.S.A. (Jan. 1952), 13, n° 1, 17.

SÉLIKOFF (I.J.), ORNSTEIN (G.G.), ROBITZEK (E.H.). — Toxicity of hydrazine dérivatives of Isonicotinic acid in the chemothérapy of human tuberculosis. *Quart. Bull. Sea view Hosp.*, U.S.A. (Jan. 1952), 13, n° 1, 17.

ROBITZEK (E.H.). — Isonicotinic acid derivatives in the treatment of tuberculosis. *Lancet, G.B.* (mars 1952), n° 6.707, 557.

ANONYME. — Isonicotinic Acid hydrazide. *Lancet, G.B.* (avril 1952), n° 6.710, 702-3, Bibl. (10 Réf.)

BENSON (W.M.), STEFKO (P.L.), ROE (M.D.). — Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Amer. Rev. Tuber.* (avril 1952), 65, n° 4, 376-91. Bibl. (8 reff).

ELMENDORFF (D.F.), CAWTHON (W.U.), MUSCHENHEIN (C.), MC DERMOTT (W.). — The absorption, distribution, excretion and Short-term toxicity of Isonicotinic Acid Hydrazide in Man. *Amer. Rev. Tuber.* (avril 1952), 60, n° 25, 534-5.

CHEMBAULT (J.), LE PAPE. — Premiers résultats obtenus par l'Isoniazide dans le traitement de la tuberculose pul-

monaire. *Comm. Soc. Méd. et Hygiène du Maroc,* Rabat (Séance du 15 juin 1952).

Adamson (C.A.). — Effets fâcheux de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Nord. Méd. Scand.* (sept. 1952), 48, n° 38, 1302-4.

Anonyme. — Purpura symptômatique durant un traitement par l'Isoniazide. *Brit. Med. J.* (août 1952), n° 4.780, 391-2.

Ata (S.), Tanoka (K.) — La vitamine B_{12} et l'Isoniazide. *Lancet, G.B.* (sept. 1952), n° 6.734, 589.

Besta (B.), de Simoni (G.). — Tableau hématologique de la moelle osseuse chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire et traités par l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Policlin. Ital.* (sept. 1952), 59, n° 37, 1213-22, dans *Sem. Hôp. Paris* (déc. 1952) 28, n° 91, 3720.

Brun (J.), Viallier et Dumont. — Leucopénies secondaires à l'administration de Rimifon. *Comm. Soc. Méd. Hôp. Paris* (Séance du 16-6-52).

Conforto (L.). — Hydrazide de l'acide isonicotinique et fonctionnement hépatique. *Policlin. Ital* (sept 1952), 59, n° 36, 1187-92.

Delporto (G.), Albertucci (G.). — Emocromocitométria e formula leucocitoria in pazienti trattaté con idrazide dell' acido isonicotinico. *Rassegna Med. Ital.* (déc. 1952) 29, n° 12, 287, 92, Bibl. 7 réf.

Ferguson (A.). — Agranulocytosis during Isoniazid therapy *Lancet G.B.* (déc. 1952), n° 6.746, 1179.

Lewis (R.A.). — La tolérance de l'homme à l'isonicotinylhydrazine. *Antibiotics et Chem., U.S.A.* (1952), 2, n° 6, 285, 9.

Piéchaud (F.), Tessier (R.), Nappée (J.), Labrousse (P.). — Purpura cérébal au cours d'un traitement par l'Isoniazide. *Comm. Soc. Méd. Hôp. Bordeaux* (Séance du 7 oct. 1952).

DELAY (J.), LAINÉ (B.) et BUISSON (J.F.). — Note concernant l'action de l'Isoniazide utilisé dans le traitement des états dépressifs. *Annales Médico-psychologiques*, (déc. 1952), n° 2-5, 689.

KRIESER, SANDERSON, MELVINVIK et MYERS. — Effets of Isonicotinic acid hydrazide in Mentally III patients. *Diseases of Chest.*, (jan. 53), XXIII, n° 1, 28-35.

HEILMEYER, SCHAICH, BUCCHEGGER et KILCHING. — Etat d'ex-d'excitation maniaque lors du traitement par l'I.N.H. *Münch. Méd. Wochensch.*, 1952, n° 26, 1303, 1907.

KONIECZNY. — Expériences cliniques faites jusqu'ici dans la tuberculose pulmonaire avec l'I.N.H. *Arzth. wochenschr.* 1952, n° 41, 957.

PATIENT. — L'I.N.H. du point de vue du malade traité. *The Lancet*, 1952, n° 263, 6.729, 337.

HUNTER. — Psychose confusionnelle et trouble cérébral organique résiduel après administration d'I.N.H. *The Lancet*, 1952, n° 263, 6752, 960-962.

BENDA (R.), KAUFFMAN (P.), BUISSON (J.F.). — Trois cas de troubles psychiques au cours de traitements par l'I.N.H. chez des tuberculeux pulmonaires. *Soc. Méd. Hôp. Paris.*

BERG. — Traitement de la tuberculose par l'I.N.H. *Klin. wochenschr*, 1952, n°° 39-40, 959.

MC CONNELL (R.B.), CHEETHAM (H.D.). — Acute pellagra during Isoniazid therapy. *The Lancet* (15 nov. 1952). 959-60.

BESTA (B.), VALENTI (S.) et LENTI (R.). — Action sur la cortico-surrénale du traitement par l'Isoniazide. *Jl policlinico.* 8 sept. 1952, 1180-1186.

BESTA (B.), DE SIMONI (G.). — Quadro ematologica midollare in soggetti affetti da tbc. pulmonare trattati con idra-

zide dell' acido isonicotinico. *Jl policlinico,* 15 sept. 1952, n° 37, 1213-1222.

Hook (O.). — Polynévrite due à l'Isoniazide. *Nordish. Medécin, Stockholm,* 49 ; 13 (27 mars 1953), 473.

— Manifestations psychique anormales pendant un traitement par l'Isoniazide pour maladie de l'adaptation. *Medical Times, New-York,* 81 ; 1 (jan. 53), 104-109.

— Anémie déterminée par l'I.N.H. *Nordish Medécin Stockholm,* 48 ; 43 (24 oct. 1952), 1494.

— Sous l'influence de la pureté de l'Isoniazide dans la genèse des phénomènes secondaires en thérapeutique antituberculeuse. *Minerva Medica, Turin,* 43 ; 84 (18 oct. 52), 718-719.

Rubin (S.H.), Hassert (C.L.), Thomas (B.G.H.), Burke (J.C.). — Parmacology of isonicotinic acid. hydrazide. *Amer. Rev. Tuberc.* (Avril 1952), 65, n° 4, 392-401.